



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**“TRATAMENTO E PREVENÇÃO EM DOENTES ONCOLÓGICOS
EM MEDICINA DENTÁRIA”**

Trabalho submetido por
Jéssica Sofia Machado Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**“TRATAMENTO E PREVENÇÃO EM DOENTES ONCOLÓGICOS
EM MEDICINA DENTÁRIA”**

Trabalho submetido por
Jéssica Sofia Machado Silva
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Grillo

Setembro de 2020

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Doutor José Grillo por todo o apoio, simpatia, disponibilidade e empenho ao longo da elaboração da minha tese.

Aos meus pais por toda a força, carinho, amor, inspiração e por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades, um obrigado nunca será suficiente.

Aos meus irmãos e cunhadas por serem um apoio essencial na minha vida, são muito importantes para mim.

Ao meu parceiro de box e namorado, Rodrigo Ramos, por estar sempre ao meu lado nesta caminhada incrível que a Egas Moniz nos proporcionou, sem ti não teria tido o mesmo significado.

À minha parceira de box, Joana Trindade, por ter estado comigo desde o primeiro ao último dia, obrigada pela tua amizade.

Aos meus amigos que conheci neste percurso incrível repleto de suor, riso, lágrima e trabalho duro, levo-os para a vida.

Aos docentes do IUEM, pela transmissão de conhecimentos, valores e disciplina ao longo destes 5 anos.

Resumo

Um dos grupos que mais carece de atenção na consulta de Medicina Dentária, é o grupo dos doentes oncológicos, visto que os tratamentos a que os mesmos são sujeitos podem resultar em complicações orais.

Assim, no âmbito da Medicina Dentária é necessário que exista um conhecimento e métodos diferenciados de abordagem terapêutica por parte do MD que vão de encontro às necessidades destes doentes. Por isso, é essencial enfatizar, por exemplo, o risco da doença periodontal e de cáries. Estas são as doenças multifatoriais mais comuns na cavidade oral, na qual quando associadas aos tratamentos oncológicos podem ser exacerbadas. A intervenção por parte do clínico nestes indivíduos deve iniciar logo após o diagnóstico oncológico, através de uma história clínica apropriada e exame clínico rigoroso.

Deste modo, é preditivo definir as prioridades que vão de encontro com as necessidades de tratamento de cada o indivíduo, como as extrações, tratamento periodontal, tratamentos restauradores ou endodônticos, de acordo com a fase do tratamento oncológico, quer seja antes, durante ou depois da terapia oncológica.

Para além dos tratamentos dentários, é importante que sejam estabelecidas medidas preventivas com o intuito de antecipar ou minimizar as complicações orais que possam advertir, nomeadamente, a mucosite, as infeções orais, o trismo, a hipossalivação, a xerostomia, a osteorradionecrose, a osteonecrose induzida por bifosfonatos, a doença do enxerto contra o hospedeiro e as cáries de radiação.

Palavras-chave: Tratamento; Prevenção; Doentes oncológicos; Medicina dentária.

Abstract

One of the groups that most needs attention in the Dental Medicine, is the group of cancer patients, since the treatments they are subjected to can result in oral complications.

Thus, in the field of dentistry, there is a need for knowledge and different methods of therapeutic approach by the dentist, which meet the needs of these patients. Therefore, it is essential to emphasize, for example, the risk of periodontal disease and cavities. These are the most common multifactorial diseases in the oral cavity, in which when associated with cancer treatments they can be exacerbated. The intervention by the clinician in these individuals should start shortly after the cancer diagnosis, through a rigorous clinical history and clinical examination.

Thus, it is predictive to define priorities that meet the treatment needs of each individual, such as extractions, periodontal treatment, restorative or endodontic treatments, according to the stage of cancer treatment whether, before, during or after of cancer therapy.

In addition to dental treatments, it is important that preventive measures are established in order to anticipate or minimize oral complications that may warn, namely, mucositis, oral infections, trismus, hyposalivation, xerostomia, osteoradionecrosis, osteonecrosis induced by bisphosphonates, graft-versus-host disease and radiation caries.

Key words: Treatment; Prevention; Cancer patients; Dentistry.

Índice

<i>I – Introdução</i>	7
<i>II – Desenvolvimento</i>	9
1. Doentes Oncológicos em Medicina Dentária	9
1.1 Tratamentos oncológicos com repercussões na cavidade oral	9
1.1.1 Cirurgia	9
1.1.2 Quimioterapia	10
1.1.3 Radioterapia	10
1.1.4 Transplante de células tronco hematopoiéticas	11
1.3 Complicações orais associadas ao tratamento oncológico	12
1.3.1 Complicações orais associadas à quimioterapia	12
1.3.2 Complicações orais associadas à radioterapia da cabeça e do pescoço	16
1.3.3 Complicações orais associadas à cirurgia	19
1.3.4 Complicações orais associadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas	19
2. Comunicação entre o Médico Dentista e Oncologista	20
3. Tratamento e prevenção em medicina dentária	21
3.1 Tratamento e prevenção antes da terapia oncológica	21
3.1.1 Primeira abordagem do doente oncológico	21
3.1.2 Metas pré terapêutica oncológica	23
3.1.3.1 Tratamentos de cirurgia oral	24
3.1.3.3 Tratamento endodôntico	26
3.1.3.4 Tratamento Restaurador e Protético	27
3.1.3.5 Tratamento ortodôntico	28
3.1.4 Medidas preventivas pré terapêutica oncológica	28
3.2 Tratamento e prevenção durante a terapia oncológica	30
3.2.1 Análise de parâmetros hematológicos	30
3.2.2 Metas durante terapêutica oncológica	31
3.2.3 Tratamentos necessários durante a terapia oncológica	31
3.2.4 Prevenção e tratamento de complicações orais durante a terapia oncológica	32
3.2.4.1 Prevenção da Mucosite oral	33
3.2.4.2 Tratamento da mucosite oral	39
3.2.4.3 Infecções Orais	44
3.3 Tratamento e prevenção depois da terapia oncológica	47
3.3.1 Metas pós terapêutica oncológica	47
3.3.2 Tratamentos necessários depois da terapia oncológica	48
3.3.2.1 Tratamento de cirurgia oral	48
3.3.2.2 Tratamento periodontal	48
3.3.2.3 Tratamento endodôntico e restaurador	49
3.3.2.4 Tratamento de reabilitação oral	49
3.3.3 Tratamento e controlo de complicações orais	52
3.3.3.1 Trismo	52
3.3.3.2 Hipossalivação e xerostomia	53
3.3.3.3 Osteorradionecrose	55
3.3.3.4 Osteonecrose induzida por bifosfonatos	57
3.3.3.5 Doença do enxerto contra hospedeiro	60
3.3.3.6 Cáries induzidas pela radiação	61
<i>III – Conclusão</i>	63
<i>IV – Bibliografia</i>	65

Índice Figuras

FIGURA 1 - ESCALA DE DOR (ADAPTADO DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2003).....	40
FIGURA 2 - ESCADA ANALGÉSICA DE TRÊS DEGRAUS DA OMS (ADAPTADO WHO, 2018).	41
FIGURA 3 - ORTOPANTOMOGRÁFIA DE UM PACIENTE COM MANDIBULECTOMIA NO 3º QUADRANTE, NA QUAL SE VERIFICA UMA ALTURA ÓSSEA INSUFICIENTE ACIMA DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR (ADAPTADO PETROVIC ET AL., 2019).	50
FIGURA 4 - CORKSCREW DEVICES, ESPÁTULAS DE MADEIRA, O “THERABITE JAW MOTION REHABILITATION SYSTEM”, E “DYNASPLINT TRISMUS SYSTEM” (ADAPTADO STUBBLEFIELD ET AL., 2010).....	53

Índice de Tabelas

TABELA 1- PROTOCOLO AHA PARA PROCEDIMENTOS EM MEDICINA DENTÁRIA (ADAPTADO WILSON ET AL., 2007).	25
TABELA 2- MEDIDAS DE ATUAÇÃO CONSOANTE OS VALORES HEMATOLÓGICOS (NEUTRÓFILOS E PLAQUETAS) PARA A REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS INVASIVOS (ADAPTADO CANCER PREVENTION AND RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS, 2008). ..	31
TABELA 3- RISCO DE MUCOSITE ORAL ASSOCIADA À TERAPIA ONCOLÓGICA (DAVIES & EPSTEIN, 2010).	33
TABELA 4 - ESCALA DA MUCOSITE ORAL SEGUNDO A OMS (ADAPTADO BLAKAJ ET AL., 2019).	40
TABELA 5 - DOSES STANDARD INICIAS, E ALGUMAS CONSIDERAÇÕES DOS PRINCIPAIS ANALGÉSICOS NÃO OPIODES E OPIODES E FÁRMACO ADJUVANTE NO CONTROLO E TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA CRÓNICA EM ADULTOS (ADAPTADO WHO, 2018).	43
TABELA 6 - ANTIFÚNGICOS RECOMENDADOS PELA IDSA PARA O TRATAMENTO CANDIDÍASE OROFARÍNGEA CONSOANTE O SEU GRAU E EM CASOS DE DOENÇA REFRACTÁRIA AO FLUCONAZOL (ADAPTADO PAPPAS ET AL., 2015).	45
TABELA 7 - TRATAMENTO E PROFILAXIA DAS INFECÇÕES VIRAIS COM ANTIVIRAIS PELO HVS E CMV (ADAPTADO ELAD ET AL., 2017; PALMELA, 2010).	46
TABELA 8 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADIO DA ORN (ADAPTADO JAWAD ET AL., 2015B)..	56
TABELA 9 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADIO DA OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATOS (ADAPTADO DE KHAN ET AL., 2015).	58
TABELA 10 - RELAÇÃO DO RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATOS COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE CTX (ADAPTADO POR PALMELA, 2010).	59

Lista de abreviaturas

AHA - *American Heart Association*

ATM – Articulação Temporomandibular

CMV – Citomegalovírus

DIM - Distância interincisal máxima

FDA - *Food and Drugs Administration*

Gy – Gray

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

J/cm² – Joule por centímetro quadrado

MD – Médico Dentista

mg – Miligrama

MASCC/ISOO - *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology*

nm – Nanómetro

nw - Miliwatt

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORN – Osteorradiationecrose

ppm – Parte por milhão

p.e- por exemplo

TCTH – Transplante de células tronco hematopoiéticas

VHS - Vírus Herpes Simplex

VVZ - Vírus *Varicela-Zoster*

I – Introdução

O cancro é uma das principais patologias do mundo e constitui a segunda causa de morte dos Estados Unidos Da América, sendo que existe 1.806.590 diagnósticos de cancro, que no total corresponde significativamente a 4.950 novos casos por dia (Siegel *et al.*, 2020).

Assim, podemos distinguir quais os tipos de cancro mais comuns por sexos. No sexo masculino destacam-se o cancro da próstata, dos pulmões e brônquios e o cancro do cólon. Relativamente ao sexo feminino os mais frequentes são o cancro da mama, do pulmão e cólon. Assim, o cancro da próstata e o cancro da mama, são os responsáveis pela grande percentagem de diagnósticos (Siegel *et al.*, 2020).

Na cavidade oral e faringe estima-se um número de novos casos de 53.260 aproximadamente, que corresponde a 38.380 no sexo masculino e a 14.880 no sexo feminino (Siegel *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos, Portugal tem registado um aumento do número de incidência de casos oncológicos, tendo como causas o aumento da população idosa, o sucesso de tratamentos de patologias associadas ou não ao cancro, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de novas ou outras neoplasias, entre outras (Direção Geral de Saúde, 2017).

As principais abordagens do tratamento do cancro passam pela ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e transplantes de células-tronco hematopoiéticas, podendo ser administradas separadamente ou em combinação (Wong, 2014).

Durante o ano de 2016, verificou-se uma ampliação dos programas de rastreios oncológicos, indo de encontro com o aumento das taxas de adesão e a realização de mais rastreios. Deste modo, pretende-se baixar o aumento de incidência de cancro em Portugal através de medidas de prevenção primária, como a alteração do estilo de vida, mas também de prevenção secundária, como a realização de diagnósticos precoces (Direção Geral de Saúde, 2017).

Apesar da constante evolução e progressos verificados nos tratamentos de radio-terapia e quimioterapia o aparecimento de efeitos adversos são um fator limitante na qualidade de vida dos doentes oncológicos (Mosel *et al.*, 2011).

Deste modo, o regime de terapia do cancro e a sua intensidade vão depender da prevalência, extensão, gravidade e longevidade das complicações. Estas incluem uma maior suscetibilidade à cárie dentária e doença periodontal, tal como, a manifestação de lesões na mucosa podendo levar a alterações funcionais e sensoriais (The Royal College of Surgeons of England, 2018).

Como tal, destaca-se a importância do Médico Dentista (MD) na avaliação dos doentes oncológicos antes, durante e depois dos tratamentos oncológicos, estabelecendo sempre a comunicação com o Oncologista, para que em conjunto definam o melhor planeamento e programação dos tratamentos dentários e oncológicos (Brennan *et al.*, 2008).

Em medicina dentária, é importante termos o conhecimento do efeito que estes tratamentos têm na qualidade de vida do doente oncológico. Deste modo, os tratamentos oncológicos podem ter efeitos diretos e indiretos na cavidade oral. Os efeitos diretos acontecem quando o tumor tem origem na mesma ou nos tecidos circundantes. Por outro lado, os efeitos indiretos estão relacionados com tumores distantes da cavidade oral ou tecidos envolventes (Davies & Epstein, 2010).

II – Desenvolvimento

1. Doentes Oncológicos em Medicina Dentária

1.1 Tratamentos oncológicos com repercussões na cavidade oral

O aparecimento de cancro é um acontecimento difícil na vida de um indivíduo que se inicia no diagnóstico, prolonga-se no tratamento e acompanha o doente oncológico até ao fim da sua vida (Wong, 2014).

O tratamento oncológico é um processo que pode englobar um ou vários tipos de terapêuticas, como por exemplo a quimioterapia, radioterapia, cirurgia e o TCTH (Wong, 2014).

No tratamento do cancro oral, o doente oncológico é geralmente submetido à cirurgia, para remoção do tumor, e seguidamente realiza a radioterapia com ou sem eventual recurso à quimioterapia (Levi & Lalla, 2018).

A radioterapia e a quimioterapia são os tratamentos que afetam mais os tecidos duros e moles causando mais repercussões tanto diretas como indiretas nas estruturas da cabeça e do pescoço (Hong et al., 2010). Esta teoria é explicada pelo facto da maioria dos casos, com um diagnóstico mais avançado, necessitarem de recorrer ao uso simultâneo destes dois tratamentos. Assim, o objetivo passa por aumentar o controlo local e diminuir as metástases à distância (Paiva et al., 2007).

1.1.1 Cirurgia

A cirurgia é um dos tratamentos mais comuns nos tumores sólidos primários (Wong, 2014). Esta consiste na utilização de instrumentos cirúrgicos para aceder ao tumor, podendo ser removido através de técnicas diferentes, consoante, por exemplo, a localização do tumor (National Cancer Institute, 2015). Assim, a abordagem cirúrgica depende do tamanho, envolvimento ósseo, impregnação nos tecidos que pode envolver a necessidade de realização de mandibulectomia ou mandibulotomia (Epstein et al., 2012).

Em medicina dentária é notório o impacto que tem no doente oncológico, uma vez que a grande maioria é sujeita a intervenções na região da cabeça e do pescoço independentemente da localização primária do cancro (Kerawala, 2010)

1.1.2 Quimioterapia

A quimioterapia consiste num tratamento à base de agentes quimioterapêuticos têm como objetivo o combate às células tumorais. Atualmente estes agentes têm uma natureza citostática ou citotóxica, com o objetivo de dificultar ou atrasar o rápido crescimento das células cancerígenas (National Cancer Institute, 2015).

A quimioterapia ao invés da cirurgia e da radioterapia, apresenta como principal vantagem a possibilidade de ser administrada por via intravenosa na corrente sanguínea, e ser distribuída pelo corpo de forma generalizada, chegando às metástases. Por outro lado, os agentes quimioterapêuticos não têm ação específica nas células tumorais, atuando também nas células normais dos tecidos, podendo deste modo contribuir para o desenvolvimento de complicações na cavidade oral (Wong, 2014).

1.1.3 Radioterapia

A radioterapia é o tratamento oncológico mais comum no cancro da cabeça e do pescoço, e nos linfomas tendo como objetivo atuar no tumor sólido através da radiação com uma dose concentrada e letal (Wong, 2014).

Esta tem como agente de ação a radiação ionizante que, em altas doses, promove a apoptose ou a diminuição do crescimento das células cancerígenas, provocando lesões no DNA e na membrana celular (National Cancer Institute, 2015).

Esta forma terapêutica é baseada em alguns parâmetros como a localização do tumor, o tipo de tumor, a sensibilidade dos tecidos circundantes, e se a sua utilização é única ou combinada com outras terapêuticas (Paiva *et al.*, 2007).

Geralmente os doentes oncológicos com cancro da cabeça e do pescoço recebem uma dose de radiação de 10 Gray (Gy) por sessão por semana, sendo que os tratamentos são diários. A radioterapia tem a duração de 5 a 7 semanas, totalizando uma dose de radiação total de 64 a 70 Gy (Al-Ansari *et al.*, 2015).

No entanto, é inevitável proteger os tecidos circundantes como, as glândulas salivares, a mucosa oral e os maxilares, do raio de exposição, levando ao desenvolvimento de complicações nessas áreas (Wong, 2014).

Contudo a radioterapia, já é um recurso no tratamento oncológico há mais de 100 anos, tendo nesse período sofrido progressos na sofisticação, eficácia e redução de efeitos colaterais. Independentemente de qual seja a utilidade deste tratamento, este apresenta um enorme potencial no aparecimento de dor e efeitos adversos debilitantes com capacidade de diminuir a qualidade de vida, aumentando a taxa de mortalidade causada por cancro (Mosel *et al.*, 2011).

1.1.4 Transplante de células tronco hematopoiéticas

Os transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH) desempenham um papel essencial no apoio ao tratamento de algumas patologias malignas, principalmente, na leucemia, linfomas, mieloma múltiplo (Wong, 2014).

Este procedimento é utilizado em doentes oncológicos que tenham realizado tratamentos intensivos de radioterapia e quimioterapia, podendo ou não tendo ação direta no tumor, auxiliando a recuperação do organismo, através da transfusão de células tronco (National Cancer Institute, 2015).

O tratamento oncológico através do TCTH ser classificado em três tipos, nomeadamente, autólogo, singénico e alogénico. O autólogo consiste na transfusão de células tronco do próprio indivíduo. O singénico requer o recurso de células do gêmeo idêntico, caso exista. O alogénico significa que as células tronco são de um indivíduo da mesma espécie (National Cancer Institute, 2015).

1.3 Complicações orais associadas ao tratamento oncológico

Os tratamentos oncológicos mencionados no subcapítulo anterior podem provocar complicações orais, embora que estas sejam mais expressivas quando associadas à radio-terapia e a quimioterapia (Davies & Epstein, 2010).

As complicações orais associadas ao tratamento oncológico podem ter repercus-sões diretas na cavidade oral, seja em tecidos moles ou duros (Hong *et al.*, 2018)

As regiões anatómicas que estão mais associadas ao desenvolvimento de compli-cações orais são a mucosa oral, os órgãos dentários e o periodonto (Wong, 2014)

A gravidade destas complicações depende de vários fatores que estão relacionados com o tratamento, o tumor, e o paciente (Paiva *et al.*, 2007).

1.3.1 Complicações orais associadas à quimioterapia

Na quimioterapia as complicações orais podem manifestar-se de acordo com o tipo de quimioterapia e o tipo de agentes quimioterapêuticos que são utilizados, podendo ser de alto ou baixo risco (Paiva *et al.*, 2007). Relativamente aos agentes quimioterapêu-ticos, os que representam maior risco de complicações orais são 5-fluoracil, bleomicina, cisplatina, ciclosfosfamida, metotrexato e vinblastina (Wong, 2014).

No entanto, o nível e o tipo de toxicidade dependem do estado imunológico do doente oncológico antes e durante o tratamento de quimioterapia, da sequência e frequên-cia das sessões, da dosagem do agente quimioterapêutico, da via de administração e o tipo de tumor (Wong, 2014).

Assim, o tratamento da quimioterapia pode causar várias complicações orais como, a mucosite oral, infeções orais, hemorragia, xerostomia, disgeusia, problemas den-tários/esqueléticos no desenvolvimento (Davies & Epstein, 2010).

A mucosite oral manifesta-se nos doentes oncológicos que recebem quimioterapia convencional para o tratamento de tumores sólidos e nos pacientes que recebem quimioterapia em doses altas antes da realização de TCTH (Davies & Epstein, 2010).

Relativamente à mucosite oral, esta define-se como um processo eritematoso inflamatório com caráter iatrogénico, que tende a manifestar-se na mucosa oral, como consequência da quimioterapia e da radioterapia, principalmente, no tratamento do cancro da cabeça e do pescoço (Blakaj et al., 2019).

A mucosite inicia-se com uma sequência de sinais, iniciando-se com a presença de eritema, depois verifica-se atrofia dos tecidos, passando à fase de ulceração quando a mucosite atinge níveis mais graves até estabelecer-se a cura (Davies & Epstein, 2010).

Os doentes oncológicos que realizam quimioterapia, geralmente, tendem a apresentar os primeiros sinais mais cedo do que na radioterapia, 3 a 4 dias após a administração do agente quimioterapêutico. A partir do sétimo dia inicia-se as ulcerações na mucosa, geralmente dolorosas, prolongando-se durante 7 a 14 dias. por fim esta tende a cicatrizar 5 a 10 dias após a última sessão de tratamentos (Al-Ansari *et al.*, 2015).

Relativamente às infeções orais na quimioterapia estas constituem uma percentagem significativa no doente oncológico. Esta tende a manifestar-se principalmente em áreas da cavidade oral como gengivas, glândulas salivares, mucosa e dentes (Wong, 2014).

Lalla et al. (2010), observaram que a prevalência de infeções fúngicas orais eram 7,5% antes do tratamento oncológico, 39,1% durante o tratamento oncológico e 32,6% após os tratamentos oncológicos (Lalla *et al.*, 2010).

No doente oncológico que realiza quimioterapia, as infeções orais, podem desenvolver-se, uma vez que esta causa lesões na mucosa oral contribuindo para que o sistema imunitário fique mais fraco, impedindo que este defenda o organismo (Davies & Epstein, 2010).

Os doentes oncológicos que realizam quimioterapia e radioterapia são propensos a mudanças no meio oral, tais como, imunossupressão, desequilíbrio da flora oral, hipossalivação e lesões nos tecidos da cavidade oral. Assim, estes apresentam um risco maior de infeções fúngicas (Lalla *et al.*, 2010).

Lalla *et al.* (2010), observaram que a prevalência de candidíase oral durante a radioterapia da cabeça do pescoço e da quimioterapia foi semelhante, aproximadamente 38% (Lalla *et al.*, 2010).

Para além disso, os doentes oncológicos imunossuprimidos apresentam um risco maior de *Candida albicans* colonizar a orofaringe e posteriormente atingir a circulação sistémica (Lalla *et al.*, 2010).

Ainda no seguimento das infeções orais, é importante salientar a espécie fúngica, *Candida albicans*, uma vez que em condições de equilíbrio da flora oral, estes organismos coexistem sem causar doença. Assim, é essencial abordar a sua importância clínica no doente oncológico, devido à possível alteração do equilíbrio da flora oral, levando à candidíase oral (Lalla *et al.*, 2010).

Na cavidade oral, a candidíase oral é responsável pela grande maioria das infeções fúngicas e manifestam-se de formas variadas, como candidíase eritematosa e a candidíase pseudomembranosa, que são as formas clínicas mais comuns no doente oncológico (Lalla *et al.*, 2010).

A candidíase eritematosa apresenta áreas inflamadas intensamente vermelhas, com localização predileta no palato, uma vez que, está associada ao uso de próteses e após terapia antibiótica (Lalla *et al.*, 2010) (Regezi *et al.*, 2018). Sintomatologicamente, os doentes oncológicos manifestam sensação de queimadura e quando envolve o dorso da língua este pode ser acompanhada de desconforto e disgeusia (Lalla *et al.*, 2010).

A candidíase pseudomembranosa é a forma clínica mais comum e apresenta-se como lesões de cor branca e raspável, com placa mole podendo sendo hemorrágica, erosiva no seu pavimento (Lalla *et al.*, 2010) (Regezi *et al.*, 2018).

Para além, destas duas formas de infeções fúngica por *Candida*, é importante destacar a candidíase hiperplásica, devido ao seu aspeto semelhante com a leucoplasia, apresenta-se como uma lesão branca hiperqueratótica, podendo ter uma superfície lisa, nodular ou fissurada, e com variação de cor entre o branco e o vermelho. Esta diferencia-se das outras formas, uma vez que a lesão não é removida e não é muito comum o seu desatque no doente oncológico (Lalla *et al.*, 2010) (Regezi *et al.*, 2018).

A candidíase atrófica crónica tem uma relevância clínica significativa, uma vez que se acompanha da queilite angular e da estomatite protética. A queilite angular, caracteriza-se por uma infeção com a presença de eritema nas comissuras labiais, uma vez que está associada a indivíduos com perda de dimensão vertical. Assim, nestes casos é comum a acumulação de saliva nas comissuras labiais levando à sua colonização. (Lalla *et al.*, 2010) (Regezi *et al.*, 2018). Para além disso, o doente oncológico também pode relatar dor e desconforto no movimento de abertura da cavidade oral (Lalla *et al.*, 2010).

Na quimioterapia, as infeções virais mais frequentemente observadas no doente oncológico, são principalmente as infeções causadas pelo Vírus Herpes Simplex (VHS), Vírus *Varicela-Zoster* (VVZ), Citomegalovírus (CMV) (Wong, 2014).

Os doentes oncológicos infetados com VHS, apresentam uma percentagem de recorrência significativa alta, que se manifesta dos tecidos orais ou periorais reportando sintomas graves, dolorosos e prolongados com ulcerações atípicas, que prejudica o seu prognóstico oncológico (Elad *et al.*, 2017).

A recorrência do VHS aparece 7 a 14 dias após a quimioterapia, com presença de lesões principalmente observadas nos lábios, e na mucosa queratinizada com pequenos aglomerados de vesículas que ulceram rapidamente. A sua remissão é autolimitada, geralmente após 2 semanas da recorrência (Wong, 2014).

O herpes zoster é causado pela reativação do VVZ. Este caracteriza-se pela presença vesículas unilaterais acompanhadas de nevralgia, que pode manifestar-se na face ou na cavidade oral. Tal como o VHS, o VVZ afeta apenas a mucosa queratinizada com uma disseminação ampla e recorre várias semanas após a conclusão da quimioterapia e podem permanecer durante várias semanas (Schmidt *et al.*, 2017).

O estudo de Schmedit et al., 2016 sugere que o herpes zoster pode estar associado ao cancro hematológico oculto, uma vez, que a carcinogénese induz a imunodeficiência levando à recorrência do vírus (Schmidt *et al.*, 2017).

Relativamente ao CMV a sua forma intraoral é pseudomembranosa com úlceras irregulares que em doentes oncológicos imunossuprimidos a sua manifestação pode ser fatal (Wong, 2014).

Outras complicações orais associadas à quimioterapia é a hemorragia intraoral. Esta pode ser espontânea, induzida traumaticamente, ou um efeito de uma patologia existente. A sua ocorrência também pode dever-se à diminuição do sistema imunitário, na presença de mucosite e de infeções orais. Assim, é crucial a constante monitorização dos parâmetros hematológicos, como a contagem, de plaquetas e tempo de sangramento, sendo necessário o fornecimento desses dados ao MD (Wong, 2014).

1.3.2 Complicações orais associadas à radioterapia da cabeça e do pescoço

Relativamente à radioterapia é importante salientar que as severidades das complicações variam consoante o tipo de radiação empregada, a dose total e a sequência de tratamentos de radiação (Paiva *et al.*, 2007).

No tratamento oncológico com recurso à radioterapia do cancro da cabeça e do pescoço verifica-se o impacto que esta tem nos tecidos da cavidade oral, principalmente, nas glândulas salivares, papilas gustativas, mucosas, osso, dentes e na articulação dento mandibular e estruturas musculares (Wong, 2014).

Assim, o efeito da radioterapia pode ser agudo ou crónico. Na maioria dos casos, os doentes oncológicos manifestam efeitos agudos no início da radioterapia e persistem após 2 a 3 semanas do seu início tais como, a mucosite, infeções na mucosa, dor. Os efeitos crónicos incluem a disfunção das glândulas salivares, aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de cáries, doença periodontal e infeções na mucosa, que iniciam após radioterapia, podendo permanecerem entre semanas e anos (Sroussi *et al.*, 2017).

Relativamente à xerostomia e hipossalivação por vezes os seus conceitos são confundidos, sendo importante fazer a sua distinção. A xerostomia consiste na sensação de boca seca e a hipossalivação é diminuição do fluxo salivar (Deng *et al.*, 2015).

Assim, a xerostomia é uma das complicações orais mais relatadas pelos doentes oncológicos que realizam radioterapia na cabeça e pescoço. Isto acontece porque a radiação ionizante pode causar lesões irreversíveis nas glândulas salivares, levando à diminuição da secreção, da capacidade tampão, do pH (Jham & Freire, 2006).

Este fenómeno inicia logo após a exposição inicial à radiação, e quanto maior for a frequência à exposição maior são os danos na glândula salivar, levando a uma diminuição significativa do fluxo salivar podendo atingir valor menores de 0.5ml/min. Quando a dose de radiação é superior a 30 Gy verifica-se alterações nas glândulas salivares que podem ser irreversíveis (Deng *et al.*, 2015).

Clinicamente, à medida que as sessões vão acumulando o impacto destas complicações vai sendo maior, uma vez que, a secura das mucosas pode levar a maior dificuldade de mastigação, na fala e na deglutição, existindo maior risco de desenvolver doença periodontal, cáries e infeções orais (Jham & Freire, 2006).

A disgeusia também constitui uma das complicações inerentes à radioterapia, uma vez que está associada às funções das glândulas salivares, devido à sensibilidade das células gustativas à radiação. Esta pode desenvolver-se rapidamente e acentuar-se quando na segunda ou terceira semana de tratamentos. Após 2 a 4 meses, ao termino da radioterapia, geralmente verifica-se a reversão da perda de paladar (Jham & Freire, 2006).

A mucosite constitui a complicação oral aguda que apresenta maiores preocupações para o doente oncológico que realiza radioterapia da cabeça e do pescoço (Al-Ansari *et al.*, 2015).

As células da mucosa oral, faringe e laringe apresentam alto “turnover” e baixa resistência à radiação, tornando-as suscetíveis à radiação, provocando a destruição das estruturas da cabeça e do pescoço (Wong, 2014).

Na radioterapia, os primeiros sinais da mucosite oral podem desenvolver-se entre a primeira e segunda semanas após o início dos tratamentos, quando se verifica uma dose de radiação de 10 a 15 Gy. Inicialmente verifica-se a presença de eritema e nas fases mais avançadas, os doentes oncológicos geralmente apresentam sintomatologia dolorosa, disfagia e odinofagia, que em casos mais graves impedem a ingestão por via oral e é necessário recorrer ao auxílio de analgésicos parentais, comprometendo a sequência dos tratamentos. A mucosite persiste 2 a 3 semanas após a conclusão da radioterapia, no entanto, existe a possibilidade da permanência de lesões na mucosa a longo prazo (Al-Ansari *et al.*, 2015).

Para além das complicações orais associadas aos tecidos moles, a radioterapia pode causar alterações nas estruturas vasculares do osso, como a osteorradionecrose (ORN). Esta é uma neoplasia isquémica óssea na qual se verifica a exposição de osso que pode ser ou não sintomática e que não cicatriza, na zona que sofreu (Villa & Akintoye, 2018). Geralmente a mandíbula apresenta maior incidência uma vez que apresenta o osso mais cortical e com menos vascularização do que o osso da maxila (Jham & Freire, 2006). Este fenómeno torna o osso hipovascular, hipocelular e hipóxico, com grande suscetibilidade ao trauma, como, extrações dentárias. A manifestação desta complicação é tardia, uma vez que apesar de iniciar nas primeiras duas semanas após o início da radiação, pode surgir clinicamente meses depois (Villa & Akintoye, 2018).

Para além das complicações orais até agora enunciadas, é importante mencionar o possível efeito que a radiação ionizante da radioterapia tem na dentição. Apesar destes ainda serem desconhecidos, alguns estudos referem que a radioterapia pode alterar a microdureza e composição química do esmalte e da dentina. Na radioterapia, existe um maior risco de desenvolvimento de cáries de radiação, uma vez que as espécies bacterianas *Streptococcus* e *Lactobacillus*, que são bactérias cariogénicas, parecem estar presentes no meio oral dos doentes oncológicos que recebem doses altas de radioterapia (Deng *et al.*, 2015).

Durante a radioterapia, os músculos mastigatórios e a articulação temporomandibular (ATM), ao serem sujeitos a radiação ionizante podem desenvolver fibrose e contração muscular, resultando, por fim, em trismos (Wong, 2014). Após o início da radioterapia este fenómeno inicia-se nos primeiros dias de radioterapia. Assim, à medida que as

sessões avançam o doente oncológico pode começar a apresentar limitações na abertura da boca, sendo detetada quando existe limitação funcional ou dor (Villa & Akintoye, 2018). Deste modo, o doente oncológico pode apresentar, como consequência a este fenómeno, dificuldades nos processos de mastigação, de ingestão de alimentos, e também, na higiene oral, por exemplo. O doente oncológico que seja portador de próteses têm mais probabilidade destas implicações serem mais acentuadas, uma vez que a inserção e desinserção das próteses passam a ser um obstáculo (Wong, 2014).

1.3.3 Complicações orais associadas à cirurgia

As complicações orais associadas à cirurgia surgem de acordo com a região anatómica afetada (Kerawala, 2010). Assim, pode gerar limitações funcionais na fala, na mastigação; na deglutição; no sistema nervoso craniano resultando no desenvolvimento de problemas neurológicos; problemas na cicatrização dos tecidos e problemas estéticos como desfiguração grave e reabilitação protética. Assim, consoante a região anatómica que é rececionada cirurgicamente na cavidade oral, esta pode ter repercussões diferentes. No entanto, consoante o tamanho do tumor, a sua localização e extensão não inviabiliza o envolvimento de outras estruturas vizinhas, tendo sempre em maior preocupação a remoção completa do tumor e manter a integridade dos nervos cranianos na área intervencionada (Kolokythas, 2010).

O trismo é uma complicação verificada após a cirurgia do cancro oral, podendo envolver, por exemplo, os músculos mastigatórios. A cicatrização pós-operatória ativa inclui o processo de fibrose, podendo resultar numa abertura interoclusal limitada, geralmente, inferior a 35mm entre os incisivos superiores e inferiores, quando associada a radioterapia (Kolokythas, 2010).

1.3.4 Complicações orais associadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas

As complicações orais associadas ao TCTH têm uma etiologia multifatorial. No entanto, a resposta do sistema imunitário do doente oncológico é diferente quando realiza um transplante alogénico ou autogénico, existindo menos risco de desenvolvimento de

complicações orais no último. Deste modo, o transplante alógeno apresenta mais advertências para o doente oncológico. As complicações estão associadas: aos tratamentos intensivos de quimioterapia e radioterapia; infeções desenvolvidas devido à depressão do sistema imunitário; infeção por microrganismos oportunistas associadas ao uso de antibióticos; risco de contração da doença do enxerto contra o hospedeiro, na qual o hospedeiro combate as células tronco doadas. As manifestações orais podem ocorrer após alguns dias após a fase de condicionamento, na qual é recebida a quimioterapia e a radioterapia. Nestas destaca-se a mucosite oral, que pode agravar-se com a presença de xerostomia (Carl & Higby, 1985).

Os efeitos adversos resultantes do tratamento oncológico podem ser inevitáveis. Assim, é importante que o MD e toda a equipa oncológica transmitam a sua importância, através da conscientização e reconhecimento das possíveis formas de prevenção e tratamento ideal para cada doente oncológico (Frowen *et al.*, 2020).

2. Comunicação entre o Médico Dentista e Oncologista

O MD deve ter um diálogo com o doente oncológico e os seus familiares e o médico oncologista assistente sobre o diagnóstico, a localização do tumor, estágio, grau e tratamento proposto (Levi & Lalla, 2018).

Assim, após o diagnóstico oncológico deve existir uma comunicação entre oncologista e o MD. Assim, o médico dentista recebe o doente oncológico sendo que o seu médico oncologista deve fornecer informações sobre: Diagnóstico oncológico, Tratamento(s) oncológico(s) e o seu plano (na quimioterapia deve indicar o nº de ciclos, agentes quimioterapêuticos e a via de administração; Na radioterapia é importante referir a área que será irradiada e a dose cumulativa; Se realizar o TCTH deve indicar o tipo), Valores hematológicos sendo o mais importante o leucograma e as plaquetas. Por sua vez, o MD após a realização do seu diagnóstico deve informar o oncologista sobre o plano de tratamento, incluindo o término e a última intervenção invasiva. Para além disso caso exista alguma complicação ou situação que seja necessário o adiamento do tratamento oncológico deve ser comunicado oncologista (Palmela, 2010).

3.Tratamento e prevenção em medicina dentária

Em medicina dentária, é de extrema importância a elaboração de um plano de tratamento indicado para cada doente oncológico. Assim, o MD deve construí-lo com o objetivo de fornecer os tratamentos dentários necessários antes do início da terapia oncológica e minimizar as complicações orais durante e após o tratamento oncológico, contribuindo para melhorar a qualidade de vida (Shaw *et al.*, 2000).

Assim, as consultas de medicina dentária podem ser calendarizadas consoante a etapa do tratamento oncológico. A primeira fase inclui os tratamentos antes da terapia oncológica. Na segunda fase, o doente oncológico já se encontra a fazer os tratamentos, sendo, também, necessário definir a abordagem consoante estejam a decorrer. Na última fase, temos os tratamentos após a terapia oncológica que culmina com a possibilidade de tratar as complicações orais (Jansma *et al.*, 1992).

3.1 Tratamento e prevenção antes da terapia oncológica

Quando o doente oncológico recebe o diagnóstico definitivo do cancro oral, principalmente, este é encaminhado pelo oncologista para uma consulta de medicina dentária, com o objetivo de este realizar um plano de tratamento antes de iniciar a terapia oncológica (Levi & Lalla, 2018).

O MD tem o papel de informar o doente oncológico sobre a importância de realizar uma avaliação oral antes de iniciar a terapia oncológica e as complicações orais que podem advertir dos mesmos e as medidas preventivas que podem minimizá-las (Brennan *et al.*, 2008)

3.1.1 Primeira abordagem do doente oncológico

Na primeira abordagem ao doente oncológico na consulta de medicina dentária, o MD deve realizar a história clínica. Nesta são recolhidos os dados da história médica, hábitos de higiene oral, exame extraoral, exame intraoral e exames complementares de diagnóstico (Levi & Lalla, 2018).

Na história médica, é importante recolher informação como por exemplo, história pregressa, história social, história familiar, medicação atual, alergias (Levi & Lalla, 2018).

Deste modo é importante documentar a frequência de idas às consultas de Medicina Dentária bem como os tratamentos realizados, como cirurgia oral, tratamentos endodônticos e o motivo que levou a esse fim, como presença de dor, edema, hemorragia, úlceras. Nesta parte é importante abordar os hábitos de higiene oral do indivíduo para que o MD o aconselhe a melhorar a sua higiene oral (Brennan *et al.*, 2008).

No exame extraoral é essencial realizar: a palpação dos músculos e gânglios linfáticos submentonianos, submandibulares e cervicais, para despistar ou identificar a presença de linfadenopatias cervicais, bem como a presença de dor à palpação ou fixação, por exemplo; Avaliar a sensibilidade muscular; Identificar presença de assimetrias faciais; Palpação da ATM; Avaliar os movimentos de abertura, encerramento e excursivos da ATM; Medição da máxima abertura; Avaliar presença de disfunção temporomandibular (Levi & Lalla, 2018).

No exame intraoral é importante avaliar: As estruturas dentárias, para detetar a presença de cáries, ausências dentárias, presença ou sinais de infeções odontogénicas, doença periodontal, restaurações; Os tecidos moles da cavidade oral e da orofaringe, como, mucosas, gengivas, lábios, língua, amígdalas palatinas e linguais, palato mole e duro e a úvula; As glândulas salivares major, nomeadamente a parótida, as sublinguais e as submandibulares e avaliar o fluxo salivar das mesmas, se necessário (Levi & Lalla, 2018).

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico como a ortopantomografia, e o status radiográfico, devem ser atualizados no máximo num período de 6 meses. Estes são essenciais para auxiliar, por exemplo, a identificação de lesões compatíveis com infeções odontogénicas, perda óssea e na realização de um diagnóstico definitivo mais preciso para situações questionáveis (Brennan *et al.*, 2008).

Por vezes, a realização destes exames é dificultada nos indivíduos com cancro da cabeça e do pescoço quando existe dor e limitação da abertura da cavidade oral (Brennan *et al.*, 2008).

Os exames laboratoriais iniciais devem ser avaliados nos doentes oncológicos com leucemia, mieloma e anemia aplásica, por exemplo, devido ao facto da medula estar comprometida, pode resultar no desenvolvimento de anemia, trombocitopenia e neutropenia. Assim, estes devem incluir o hemograma, leucograma e as plaquetas (Brennan *et al.*, 2008).

Nos doentes oncológicos que apresentem cateter venoso central com neutropenia prévia (<1.0000 células/mm³) é aconselhável a realização da profilaxia antibiótica antes dos procedimentos cirúrgicos, no entanto não existe evidência da sua eficácia (Brennan *et al.*, 2008).

3.1.2 Metas pré terapêutica oncológica

Assim, após a realização de uma história clínica completa é fundamental definir as metas a atingir antes da terapêutica oncológica (Levi & Lalla, 2018).

Consoante a situação clínica de cada paciente é importante definir as prioridades dos tratamentos mais urgentes. Assim, nesta fase é fundamental a eliminação dos focos de infeção (Levi & Lalla, 2018).

3.1.3 Tratamentos necessários pré terapêutica oncológica

Deste modo, para eliminar os focos de infeção da cavidade oral, podemos recorrer a tratamentos como extrações, destartarização e/ou alisamento radicular, tratamentos endodônticos e tratamentos restauradores (Levi & Lalla, 2018).

Por isso, é essencial que os tratamentos dentários sejam realizados, pelo menos, 3 semanas antes do início da radioterapia (Jansma *et al.*, 1992).

Na quimioterapia, os indivíduos devem receber os cuidados dentários, no mínimo 7 dias antes do início do tratamento (Szyszkowska *et al.*, 2011).

Nos indivíduos que irão realizar o TCTH autólogo é importante salientar que os procedimentos dentários devem ser evitados nos três dias após a colheita (Brennan *et al.*, 2008).

3.1.3.1 Tratamentos de cirurgia oral

No entanto, nem sempre é fácil a gestão e realização dos tratamentos dentários antes da terapêutica oncológico, uma vez que, por exemplo, se recorrermos a exodontia estas devem ser realizadas pelo menos duas semanas antes do início da radioterapia na cabeça e no pescoço. Para além da importância do fator temporal, as exodontias e cirurgia oral, por exemplo, de regularização óssea, devem ser realizadas o mais atraumaticamente possível, com o objetivo de permitir uma cicatrização mais célere dos tecidos. Outro fator importante na tomada de decisão é a localização dos dentes que estão presentes na área que irá sofrer exposição radiológica, com uma previsão de radiação total superior a 50Gy. Assim, no caso de existirem dentes com indicação para exodontia estes devem ser os primeiros a serem extraídos, se estiverem no quadrante da área afetada (Levi & Lalla, 2018).

Nos doentes oncológicos que irão realizar quimioterapia apresentarem risco de desenvolver neutropénia sendo, que na presença de doença periodontal avançada pode ser um fator para o desenvolvimento de infeções sistémicas. Assim é essencial o controlo dos valores hematológicos, nomeadamente, da contagem absoluta de neutrófilos e plaquetas, com o objetivo de verificar se é segura a atuação por parte do médico dentista (Raber-Durlacher *et al.*, 2002). Assim, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados pelo menos 1 semana antes do indivíduo iniciar a quimioterapia (Brennan *et al.*, 2008).

Na presença de dentes cariados não restauráveis, dentes com comprometimento periodontal ou pulpar com um prognóstico questionável que requerem tratamentos extensivos antes da quimioterapia ou radioterapia devem ser extraídos (Levi & Lalla, 2018).

As exodontias estão indicadas nas seguintes condições: lesões de cárie extensas com envolvimento pulpar e periodontalmente comprometidos; lesões periapicais extensas; doença periodontal moderada ou avançada, em que a profundidade de sondagem é superior a 5 mm, essencialmente na presença de perda óssea significativa com mobilidade ou envolvimento de furca; Porção de raízes residuais sem suporte ósseo ou com imagem radiotransparente; Dentes impactados ou com erupção incompleta (Jansma *et al.*, 1992).

Assim, o protocolo da *American Heart Association* (AHA) para a realização de profilaxia antibiótica, conseguiu nas seguintes recomendações (Tabela 1) (Wilson *et al.*, 2007).

Tabela 1- Protocolo AHA para procedimentos em medicina dentária (Adaptado Wilson et al., 2007).

Via de Administração e/ou alergia à penicilina	Antibiótico	30 ou 60 minutos antes do procedimento (dose única)	
		Adultos	Crianças
Oral	Amoxicilina	2g	50 mg/kg
Intramuscular ou intravenosa (impossibilidade de toma por via oral)	Ampicilina	2g	50 mg/kg
	Ou Cefazolina ou ceftriaxona	1g	50 mg/kg
Oral + alergia à penicilina	Clindamicina	600mg	20 mg/kg
	Ou Azitromicina ou Claritromicina	500mg	20 mg/kg
Via intramuscular ou intravenosa (Impossibilidade de toma por via oral) + alergia à penicilina	Clindamicina	600mg	20 mg/kg

3.1.3.2 Tratamento periodontal

O tratamento periodontal consiste no tratamento da doença periodontal, também designada por periodontite. Esta é uma doença multifatorial que está associada à perda de

tecido de suporte, nomeadamente, ligamento periodontal e osso alveolar. Assim, o objetivo do tratamento passa pela eliminação do biofilme que se encontra no compartimento infragengival do periodonto, colonizado por microrganismos periodontais patogénicos, que conduziram à formação de bolsas e por consequência, perda de inserção (Irie *et al.*, 2018).

Devido à componente inflamatória associada à periodontite, a evidência científica tem verificado que a cicatrização óssea nos doentes oncológicos é dificultada. Para além disso, existem complicações inerentes quando a periodontite não é tratada, uma vez que radioterapia pode agravar o estado periodontal (Irie *et al.*, 2018).

Assim, o MD deve fazer um exame intraoral para analisar as estruturas gengivais e ósseas que consiste na realização do diagnóstico periodontal. Este inclui o registo da profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem, margem gengival, lesões de furca, mobilidade dentária, índice de placa e índice gengival (Irie *et al.*, 2018).

Desta forma para o tratamento periodontal é essencial a realização de destartarização e polimentos das superfícies dentárias, e se necessário proceder ao alisamento radicular dessas localizações, de modo a oferecer saúde aos tecidos periodontais. Este deve ser realizado no mínimo 3 semanas antes da radioterapia. Na presença de bolsas periodontais superiores a 5 mm, a exodontia é inevitável devido ao risco de ORN e à impossibilidade de realização do tratamento periodontal, incluindo a cirurgia periodontal (Jansma *et al.*, 1992).

No estudo de Schuurhuis *et al* (2018), avaliaram os indivíduos antes da realização da radioterapia, na qual concluíram que aproximadamente 25% dos indivíduos observados apresentaram uma progressão da doença periodontal após o tratamento (Irie *et al.*, 2018).

3.1.3.3 Tratamento endodôntico

O tratamento endodôntico pode ser realizado na presença de necrose pulpar sem evidência de lesão periapical e sem sintomatologia periodontal (Jansma *et al.*, 1992).

As infecções odontogénicas com envolvimento pulpar têm indicação para a realização do tratamento endodôntico não cirúrgico, com material obturador e restaurador definitivo (Levi & Lalla, 2018).

Na quimioterapia, a decisão para a realização do tratamento endodôntico ou extração, na presença de necrose pulpar com infeção periapical aguda apenas é possível consoante as sessões de quimioterapia. Na presença de necrose pulpar com periodontite apical crónica pode proceder ao tratamento endodôntico desde que este seja realizado 7 dias antes do início da imunossupressão (Hong *et al.*, 2010).

3.1.3.4 Tratamento Restaurador e Protético

Nesta fase também é fundamental a identificação e eliminação de fontes de trauma, nomeadamente nas restaurações e nas próteses, de modo, a evitar a formação de úlceras traumáticas (Levi & Lalla, 2018).

Na presença de prótese desadaptadas está contraindicado o rebasamento provisório de próteses, uma vez, que estes são materiais porosos, podendo sofrer facilmente colonização bacteriana (Jansma *et al.*, 1992).

Assim, se a área da mucosa irradiada for reabilitada com próteses parciais ou totais removíveis estas não devem ser usadas durante os tratamentos de radioterapia, uma vez que podem ser uma fonte de irritação da mucosa, podendo exacerbar a mucosite. Esta condição não se aplica ao uso obturadores, que têm como objetivo a proteção dos tecidos (Jansma *et al.*, 1992).

Os tratamentos restauradores prévios devem ser avaliados para identificar fatores de retenção de placa e alimentos e também, avaliar a sua integridade, sendo que as restaurações a amálgama e coroas desadaptadas ou em mau estado devem ser substituídas. Os tratamentos restauradores podem ser realizados dentro dos parâmetros normais (Szyszkowska *et al.*, 2011).

3.1.3.5 Tratamento ortodôntico

Relativamente ao tratamento ortodôntico é importante remover os aparelhos fixos com o objetivo de evitar o desenvolvimento de lesões na mucosa oral (Szyszkowska *et al.*, 2011).

3.1.4 Medidas preventivas pré terapêutica oncológica

As medidas preventivas antes dos tratamentos oncológicos têm como objetivo a prevenção e atenuação das complicações orais. Assim, é essencial a motivação do doente oncológico e dos seus familiares, para a prática de técnicas de higiene oral, prevenção de cárie e uso de flúor, instruções nutricionais e prevenção de trismo (Jansma *et al.*, 1992).

Na higiene oral, os doentes oncológicos devem ser instruídos sobre os métodos de remoção eficaz da placa bacteriana, através da aplicação da Técnica de Bass Modificada, por exemplo. (Irei *et al.*, 2018). Para tal recomenda-se o uso de escovas com cerdas suaves em combinação com uma pasta dentífrica fluoretada e com o uso de fio dentário ou escovilhões, consoante a dentição. Para além disso, a higiene pode ser orientada com uso de reveladores de placa (Jansma *et al.*, 1992).

Assim, antes da radioterapia e da quimioterapia, para garantir a eliminação completa da placa bacteriana o doente oncológico pode fazer bochechos com 10ml de clorexidina a 0,2% (Corsodyl®), por exemplo, 2 vezes por dia durante 1 semana (Jawad *et al.*, 2015b).

No caso do mesmo ser portador de próteses também é crucial a instrução de higiene das mesmas (Jansma *et al.*, 1992). Assim, deve-se aconselhar os indivíduos a interromper o uso de prótese ao deitar e durante o tempo da terapia (Szyszkowska *et al.* 2011).

Como auxiliar da higiene oral, a aplicação tópica de flúor é primordial para a prevenção de cáries causada pela hipossalivação, radiação e pela doença do enxerto contra o

hospedeiro. Assim esta pode ser realizada em ambulatório ou no consultório. Em ambulatório esta consiste na autoaplicação de gel neutro de fluoreto de sódio a 1%. Na primeira consulta realiza-se as impressões para a fabricação de moldeiras flexíveis com 3mm de extensão para além da margem gengival, recobrindo todos os dentes. Assim, após a escovagem e o uso dos dispositivos de limpeza interproximal, aplica-se o flúor deixando atuar durante 5 a 10 minutos. Após este período deve-se expelir o excesso sem bochechar ou enxaguar, lembrando que não deve ingerir alimentos ou líquidos nos 30 minutos seguintes à aplicação do flúor. Nos indivíduos que não consigam realizar a moldeira, por exemplo, devido ao reflexo de vômito, podem aplicar o flúor com o auxílio de uma escova de dentes (Jansma *et al.*, 1992).

Na radioterapia da cabeça e do pescoço, quando o doente oncológico apresenta restaurações ou coroas metálicas aconselha-se a realização de uma goteira de proteção dos tecidos com espessura superior a 6 mm. Deste modo evita-se o contacto das restaurações com os tecidos da cavidade oral (Levi & Lalla, 2018).

O MD também pode considerar a realização de sialometria, de modo a estabelecer uma linha base de fluxo salivar antes da terapia. Assim são obtidos os valores iniciais do indivíduo para comparar a taxa de fluxo salivar tanto durante como depois dos tratamentos (Levi & Lalla, 2018).

Antes da terapia oncológica é importante a identificação e diagnóstico de infeções ativas. Assim, na presença de herpes simples esta deve ser tratada com antivirais, sendo essencial a profilaxia em casos serológicos positivos. Nas lesões fúngicas, como a candidíase oral são tratadas geralmente com antifúngicos (Tabelas 7 e 6, respetivamente) (Levi & Lalla, 2018).

A profilaxia com antifúngicos é recomendada pelas diretrizes clínicas da *National Comprehensive Cancer Network* (2012) nos doentes oncológicos que irão ser submetidos ao TCTH para a prevenção de infeções fúngicas, com o Fluconazol (400mg / dia). Esta deve ser administrada desde o início da quimioterapia e continua até a contagem absoluta de neutrófilos estar nos valores seguros (Baden *et al.*, 2012).

Nesta fase é essencial explicar as complicações orais que podem surgir durante e depois da terapia oncológica, uma vez, que por vezes estas são descuradas devido aos efeitos psicológicos que estes têm nos indivíduos (Escoda-Francolí *et al.*, 2011).

Idealmente, todos os doentes oncológicos devem receber instruções nutricionais antes da radioterapia. Assim, estes devem ser alertados que a ingestão de alimentos pode ser difícil, por exemplo, devido à perda de paladar, alterações na quantidade e qualidade da saliva e presença de dor. Por vezes, a dieta passa pela ingestão de alimentos altamente cariogénicos e condimentados. Deste modo, é aconselhado o aumento de ingestão de líquidos e alimentos mais humedecidos para que não sejam irritantes para a mucosa, ajudando na sua humedificação (Jansma *et al.*, 1992).

3.2 Tratamento e prevenção durante a terapia oncológica

3.2.1 Análise de parâmetros hematológicos

A análise dos parâmetros hematológicos é essencial, uma vez que estes sofrem alteração durante este período, ocorrendo aproximadamente 10 a 14 dias após os tratamentos de quimioterapia. Assim, o paciente deve apresentar os valores hematológicos referentes à contagem absoluta de neutrófilos e de plaquetas na necessidade de realizar procedimentos invasivos (Tabela 2) (Cancer Prevention and Research Institute of Texas, 2008).

Tabela 2- Medidas de atuação consoante os valores hematológicos (neutrófilos e plaquetas) para a realização de procedimentos invasivos (Adaptado Cancer Prevention and Research Institute of Texas, 2008).

Valores hematológicos	Medidas de atuação
<u>Neutrófilos</u>	
>2000/mm ³	Sem necessidade de profilaxia antibiótica.
1000-2000/mm ³	Profilaxia antibiótica (AHA).
<1000/mm ³	Amicacina 150 mg/m ² – 60 mint antes do procedimento, via intravenosa. Piperacilina 12.0g + Tazobactam 30 mint antes do procedimento, via intravenosa (meio hospitalar).
<u>Plaquetas</u>	
>75.000/mm ³	Sem medidas adicionais.
40.000-70.000/mm ³	Medidas de hemóstase locais.
<40.000/mm ³	Transusão de plaquetas 1 hora antes.

3.2.2 Metas durante terapêutica oncológica

Como metas pós terapêutica oncológica é essencial a manutenção da higiene oral e o alívio do desconforto oral. Assim deve-se realizar uma avaliação geral do estado atual da cavidade oral, rever as técnicas de higiene oral e as medidas preventivas e perceber a necessidade de voltar a reforçar as mesmas (Jansma *et al.*, 1992).

3.2.3 Tratamentos necessários durante a terapia oncológica.

Durante a terapia oncológica por radioterapia da cabeça e do pescoço os procedimentos dentários devem ser evitados ao máximo (Levi & Lalla, 2018).

Assim, na presença de infeção ativa durante a radioterapia da cabeça e do pescoço, o MD deve contactar o oncologista assistente para discutirem a possibilidade de realização de tratamentos nesta fase (Levi & Lalla, 2018).

Na quimioterapia, caso não tenha sido possível a intervenção cirúrgica no período pré-tratamento oncológico, o MD e o oncologista devem em conjunto avaliar o risco de infeção e de cicatrização dificultada durante este período (Brennan *et al.*, 2008).

Os procedimentos de cirurgia oral invasivos e traumáticos devem ser evitados durante a quimioterapia. No entanto, nas intervenções urgentes os doentes oncológicos devem realizar profilaxia antibiótica e tendo em conta os cuidados, como a curetagem e limpeza do alvéolo, finalizando com a sutura (Poulopoulos *et al.*, 2017).

Embora a prevalência de urgências do foro dentário durante a quimioterapia seja baixa, a consequência de uma infeção num doente oncológico com por exemplo, uma pancitopénia, é potencialmente perigosa (Hong *et al.*, 2018).

Assim, em doentes oncológicos que realizam quimioterapia intensiva e com focos de infeção crónica que não apresentem sinais ou sintomas podem ficar sobre vigia, uma vez pode ser evitada uma abordagem invasiva podendo comprometer a nutrição, maior risco de infeção e hemorragia e dificuldade na cicatrização dos tecidos. Deste modo, os tratamentos podem ser adiados até o término da terapia oncológica (Schuurhuis *et al.*, 2016).

Relativamente aos procedimentos restauradores estes podem ser realizados, tendo sempre em conta o estado imunológico do indivíduo e os conceitos de assepsia (Szyszkowska *et al.*, 2011).

Devido ao aparecimento da mucosite a escovagem pode tornar-se dolorosa, levando á necessidade da realização de consultas de limpeza semanais no consultório, indicando o bochecho com clorexidina aquosa a 0.1% três a quatro vezes por dia, para controlo adicional da placa bacteriana (Levi & Lalla, 2018).

3.2.4 Prevenção e tratamento de complicações orais durante a terapia oncológica

Nesta fase é comum desenvolvimento de complicações orais como infeções fúngicas, virais, bacterianas e mucosite, que levam à colonização bacteriana da mucosa oral (Mosel *et al.*, 2011).

Para o tratamento e prevenção das complicações orais a literatura descreve várias abordagens que podem ser praticadas, no entanto, não existe consenso sobre este tema (Chattopadhyay *et al.*, 2014).

3.2.4.1 Prevenção da Mucosite oral

Como já foi referido, durante os tratamentos oncológicos na radioterapia da cabeça e do pescoço, na quimioterapia e no TCTH é comum o aparecimento da mucosite (Tabela 3) (Davies & Epstein, 2010).

Tabela 3- Risco de mucosite oral associada à terapia oncológica (Davies & Epstein, 2010)

Risco de mucosite oral	Terapia oncológica
Risco elevado	Radioterapia da cabeça e do pescoço Transplante de células tronco hematopoiéticas Quimioterapia (1º mês) na leucemia aguda
Risco moderado	Quimioterapia (variada)
Risco baixo	Cirurgia Quimioterapia (p.e, baixa dose)

Devido ao impacto negativo que a mucosite representa para a qualidade de vida do doente oncológico, é de extrema importância enunciar medidas para prevenir e minimizar a mucosite oral. Estas devem ser iniciadas logo após o início dos tratamentos oncológicos (Blakaj *et al.*, 2019).

Assim, para a prevenção da mucosite destaca-se a realização/manutenção de uma boa higiene oral, que por sua vez, pode ser complementada com terapias, como por exemplo, a crioterapia, a L-glutamina, a palifermina, entre outras medidas (Palmela, 2010).

3.2.4.1.1 Higiene oral, lavagens orais e clorexidina

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) em 2013, sugere a realização do protocolo de higiene

oral em combinação com outros agentes, nomeadamente, lavagens orais suaves e clorexidina (Hong *et al.*, 2018)

As lavagens orais suaves incluem a utilização de solução salina ou de bicarbonato de sódio. No entanto, não existiu evidência científica que suporte o seu uso na prevenção e no tratamento da mucosite oral. Não obstante, é relatado o uso em contexto clínico, uma vez que consiste numa lavagem suave e inócua que pode ser útil na manutenção da higiene oral e no conforto do paciente (Hong *et al.*, 2018).

Apesar disso, de acordo com as diretrizes clínicas da MASCC/ISOO (2013) esta recomenda o uso de colutório com clorexidina na prevenção da mucosite oral causada pela radioterapia, devido à controvérsia na evidência científica. Posto isto, este não parece ser eficaz na diminuição da severidade da mucosite. Assim, a clorexidina tem indicação, por exemplo, para o tratamento da gengivite em conjunto com a higiene oral e quando o controlo da placa bacteriana é dificultado (McGuire *et al.*, 2013) (Cardona *et al.*, 2017).

3.2.4.1.2 Crioterapia

A crioterapia oral consiste na utilização de pedaços de gelo ou de água gelada na cavidade oral. A sua aplicação deve ser praticada antes, durante e no fim da quimioterapia, com o objetivo de levar à vasoconstrição dos vasos sanguíneos, permitindo a redução de agentes quimioterapêuticos no epitélio da mucosa. Devido a isto, têm-se verificado que o seu uso pode diminuir a incidência e a gravidade da mucosite oral. Como já tinha sido mencionado, esta terapia deve ser associada a uma boa higiene oral constituindo um método que pode ser eficaz devido à sua facilidade de acesso (Salvador *et al.*, 2012).

Assim, a MASCC/ISSO recomenda a realização da crioterapia durante 30 minutos nos doentes oncológicos em que os agentes quimioterapêuticos recebidos são o 5-fluorouracil e o melfalano, apesar da evidência do primeiro ser mais forte do que o segundo agente enunciado (Lalla *et al.*, 2014).

3.2.4.1.3 L-Glutamina

A L-glutamina pode ter um papel importante na prevenção da mucosite oral, uma vez que pode auxiliar na diminuição das lesões na membrana da mucosa, causadas pela radiação ou agentes quimioterapêuticos, por exemplo. Esta é o aminoácido mais abundante no organismo e o seu mecanismo consiste na alteração da resposta inflamatória, devido ao facto, de ser um antagonista da prostaglandina E2, que é um mediador inflamatório. Nos doentes oncológicos o componente inflamatório geralmente é elevado levando à diminuição da glutamina ao longo do tempo, mesmo até nos tecidos saudáveis (Chattopadhyay *et al.*, 2014).

Em 2000, Huang *et al.*, no seu estudo concluíram que a L-glutamina em suspensão oral pode reduzir a duração e gravidade da mucosite oral durante os tratamentos oncológicos de radioterapia. No mesmo seguimento, em 2014, Chattopadhyay *et al.*, realizam um caso clínico randomizado, na qual demonstraram que a administração da L-glutamina pode atrasar o desenvolvimento da mucosite oral. No entanto, são necessários estudos com uma amostra maior para determinar um protocolo padrão (Chattopadhyay *et al.*, 2014).

Assim, as diretrizes clínicas da MASCC/ISOO (2013) referem que a sua administração por via sistémica não é recomendada na prevenção da mucosite oral nos doentes oncológicos que recebam TCTH (Lalla *et al.*, 2014).

3.2.4.1.4 Palifermina

Para além destas medidas preventivas já mencionadas, é possível recorrer a outras, como a Palifermina. Este é um fator de crescimento que pode estimular o crescimento de células epiteliais presentes no aparelho gastrointestinal. Este é semelhante ao fator de crescimento de queratinócitos, sendo o único medicamento aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para a prevenção da mucosite oral. O recurso à palifermina é mais recorrente nos doentes oncológicos que realizam quimioterapia em altas doses e irradiação corporal total seguida de TCTH autólogo para neoplasias hematológicas (Logan *et al.*, 2020).

Assim, a sua utilização pode ser iniciada três dias antes do início dos tratamentos numa dosagem de 60 microgramas / kilograma / dia. Após o transplante a toma deve ser retomada nos três dias seguintes ao mesmo, de acordo com a diretriz clínica MASCC/ISOO (2013) (Lalla *et al.*, 2014).

3.2.4.1.5 Laser de baixa intensidade

A terapia com laser de baixa intensidade consiste numa fototerapia que utiliza a luz numa intensidade mais baixa comparativamente a outros tipos de laser. Este pode desencadear três efeitos tais como, estimular a regeneração dos tecidos, reduzir a inflamação e controlar a dor associada à mucosite oral. Isto deve-se ao simples facto do laser conseguir estimular a atividade celular, que leva a um maior aporte de macrófagos, queratinócitos, por exemplo, conduzindo à cicatrização dos tecidos, tendo potencial na redução da gravidade da mucosite (Anschau *et al.*, 2019).

O recurso a esta terapia é difícil, uma vez que requer o uso do aparelho específico e uma curva de aprendizagem. Este pode ser realizado em meio hospitalar, clínico ou no domicílio. O modelo mais praticado consiste em sessões diárias com duração média entre 5 a 10 minutos, durante 3 a 5 dias, dentro dos comprimentos de onda e energia estipulados (Palmela, 2010).

Relativamente aos parâmetros de programação do laser a diretriz clínica da MASCC/ISSO (2013) recomenda o seguinte: o comprimento de onda a 650nm, potência de 40mW e uma dose de energia de 2 J/cm². Os doentes oncológicos que podem beneficiar deste terapia são os que são submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas associado à quimioterapia em altas doses seja com ou sem irradiação corporal total (Lalla *et al.*, 2014).

3.2.4.1.6 Outras medidas preventivas

3.2.4.1.6.1 Hidratação e Dieta

Como tal, a mucosite pode estar associada a outras complicações como a hipossalivação e a alteração de paladar, sendo por isso importante a ingestão regular de água para manter os tecidos da cavidade oral hidratados ou recorrer aos substitutos salivares como, por exemplo, a pilocapina, civimeline ou betanecol, para proteger a mucosa oral (Mosel *et al.*, 2011).

Assim, é importante referir que de acordo como as diretrizes da MASCC/ISOO (2013) os substitutos salivares não devem ser usados como um meio de prevenção da mucosite (Lalla *et al.*, 2014).

3.2.4.1.6.2 Produtos naturais

Os produtos naturais podem ser uma boa estratégia preventiva na mucosite devido ao efeito protetor destes produtos. Assim existem alguns que se destacam na prevenção e também no tratamento da mucosite, tais como, por exemplo, a *Calendula Officinali*, a *Matricaria Chamomilla* (Camomila), *Aloe Vera*, *Isatis Indigotica Fort.* (Raiz da árvore índigo), óleos essenciais, mel e própolis. No entanto, a evidência científica não é suficientemente forte, sendo necessário a realização de mais ensaios clínicos (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

A *Candendula Officinali* é uma planta medicinal, na qual, o extrato da flor tem sido usado na Fitoterapia. Esta pode ser usada topicamente e por via oral, uma vez que tem propriedades bactericidas, antissépticas, anti-inflamatórias, antioxidantes, proteção das células hepáticas e efeitos antimetástico. Deste modo, Babae *et al.*, realizaram um ensaio clínico na qual concluíram que o extrato desta planta pode diminuir a gravidade da mucosite. Apesar disso é importante referir que esta planta tem interações medicamentosas nomeadamente, um efeito sinérgico com sedativos e anti hipertensores (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

A Camomila é uma planta usada na Fitoterapia e na Medicina Tradicional Chinesa que contém na sua composição compostos químicos (chamazulene, alfa-bisabolol, entre outros) que apresentam efeito anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico e sedativo. Por sua vez, pode levar ao restabelecimento do equilíbrio da flora oral e também estimular a formação de epitélio nos tecidos orais. Carl & Emrich (1991), mostraram que a camomila (Kamillosanu®) quando usada como colutório oral pode atrasar o início da mucosite e reduzir a sua gravidade. Em relação às interações medicamentosas existem relatos da sua interação com a varfarina (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

Aloe Vera é comumente utilizado para problemas de pele como, pele seca, queimaduras e dermatite induzida pela radiação. Deste modo, alguns estudos relataram os seus benefícios na prevenção e tratamento de úlceras na mucosite, uma vez que esta pode melhorar a cicatrização das mesmas. Puataweepong et al (2009) na fase III do ensaio clínico duplamente cego, em pacientes que realizaram tratamento convencional para o cancro da cabeça e do pescoço na qual um grupo bebe sumo de *aloe vera* e o outro o placebo, verificaram que a incidência da mucosite nos graus mais elevados foi significativamente menor no grupo fez o tratamento com *aloe vera* em comparação com o placebo. Apesar destes resultados são necessários mais estudos para que esta tenha uma evidência científica mais forte (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

A raiz da árvore índigo é bastante utilizada na Medicina Tradicional Chinesa, na qual um estudo realizado em 2009, por You *et al*, mostraram que esta reduziu significativamente a mucosite induzida por radiação, disfagia e anorexia, devido ao seu efeito inflamatório. Esta apresenta *indirubin* na sua composição, na qual alguns estudos demonstram que esta pode inibir cinases dependentes de ciclina, cinases de síntese de glicogénio que desencadeiam o ciclo celular e a apoptose (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

Os óleos essenciais são compostos naturais que podem ser usados para problemas de pele e infeções na mucosa, devido ao seu efeito antibacteriano e antifúngico. Em 2000 num ensaio clínico, Gravett avaliou a combinação de óleos essenciais (1 gota de *Melaleuca alternifolia*, *Citrus bergamia* e *Pelargonium graveolens* em meio copo de água fervida para bochechar 5 vezes ao dia) como lavagem oral na mucosite oral. Neste constatarem que a combinação de óleos com a higiene oral *standard* era satisfatória para os

pacientes, uma vez que relataram menos desconforto no controlo da mucosite oral (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

Por último, o mel e o própolis também podem ser uma opção no tratamento da mucosite induzida pela radiação ou pela quimioterapia, uma vez que o mel pode ser usado para tratar queimaduras, feridas cirúrgicas e infeções orais devido ao seu efeito antibacteriano e analgésico e também pode estimular a formação de epitélio. No entanto, a composição do mel não é *standard*, variando consoante a região geográfica sendo difícil definir a melhor composição para a obtenção destes efeitos. Por outro lado, o mel pode ser cariogénico sendo importante não descorar as técnicas de higiene oral pois caso contrário este pode trazer mais riscos do que benefícios. Relativamente ao própolis estudos relatam que estes contêm compostos fenólicos e flavonoides que podem controlar a mucosite induzida pela radiação. Em 2012, Song *et al.*, realizam uma revisão sistemática e meta análise sobre a utilização do mel para reduzir a mucosite oral induzida por radiação, na qual concluíram que é necessário aprofundar este assunto de modo a oferecer uma evidência mais forte (Aghamohammadi & Hosseinimehr, 2016).

3.2.4.2 Tratamento da mucosite oral

Atualmente, a mucosite ainda constitui um desafio no tratamento oncológico, uma vez que, não existe um tratamento ideal para a mesma e devido às sequelas que esta pode desencadear tais como, dor, disfagia, desidratação, disgeusia, perda de peso e aumento de suscetibilidade a infeções. Como consequência, esta pode levar à redução da dose e interrupção dos tratamentos e ao comprometimento dos resultados dos tratamentos oncológicos (Davies & Epstein, 2010).

Devido à possível descrição clínica e subjetiva da mucosite oral por parte do doente oncológico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decidiu realizar uma escala (Tabela 4) para facilitar a determinação do grau através dos sinais e sintomas do doente oncológico de modo a orientar o MD na tomada de decisão para o tratamento da mucosite oral (Blakaj *et al.*, 2019).

Tabela 4 - Escala da mucosite oral segundo a OMS (Adaptado Blakaj et al., 2019).

Grau	Descrição
0 (Nenhum)	Não apresenta mucosite
I (Leve)	Eritema oral com dor
II (Moderado)	Eritema oral com dor, úlceras orais e tolera alimentação sólida
III (Severo)	Úlceras orais, tolera apenas alimentação líquida
IV (Risco de vida)	Impossibilidade de alimentação por via oral

Como referido anteriormente, na fase mais avançada da mucosite é característica a presença de dor, sendo diretamente proporcional com o seu grau (Mosel *et al.*, 2011).

Segundo, *International Association for the Study of Pain* (IASP) (1994), a dor é “uma experiência multifatorial, desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão” (IASP, 2017).

Deste modo, é essencial avaliar e registar a intensidade da dor através de uma escala. Existem várias escalas para a avaliação da dor que incluem, por exemplo, a escala numérica e a escala de faces (Figura 1) (Direção-Geral da Saúde, 2003).

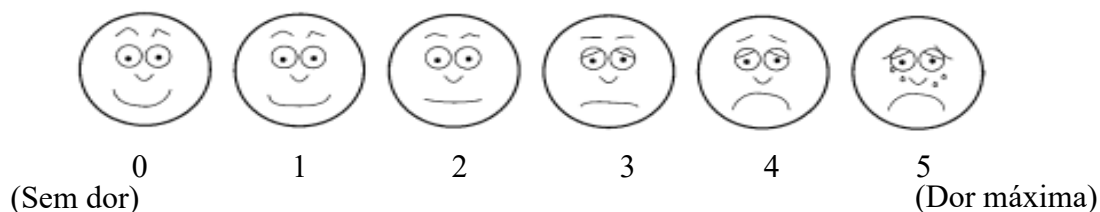


Figura 1 - Escala de dor (Adaptado Direção-Geral da Saúde, 2003).

Neste sentido, é crucial o controlo e alívio da dor no doente oncológico, que pode ser possível através de métodos farmacológicos sistémicos e tópicos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do doente oncológico (Palmela, 2010).

3.2.4.2.1 Controlo Farmacológico Sistémico da dor

Deste modo, em 1986 a Organização Mundial de Saúde desenvolveu a escada analgésica de três degraus (Figura 2) para a alívio da dor oncológica. Assim, esta escada serve de orientação, para o MD, na administração oral de farmacoterapia para o tratamento da dor oncológica, através da sua intensidade (WHO, 2018).

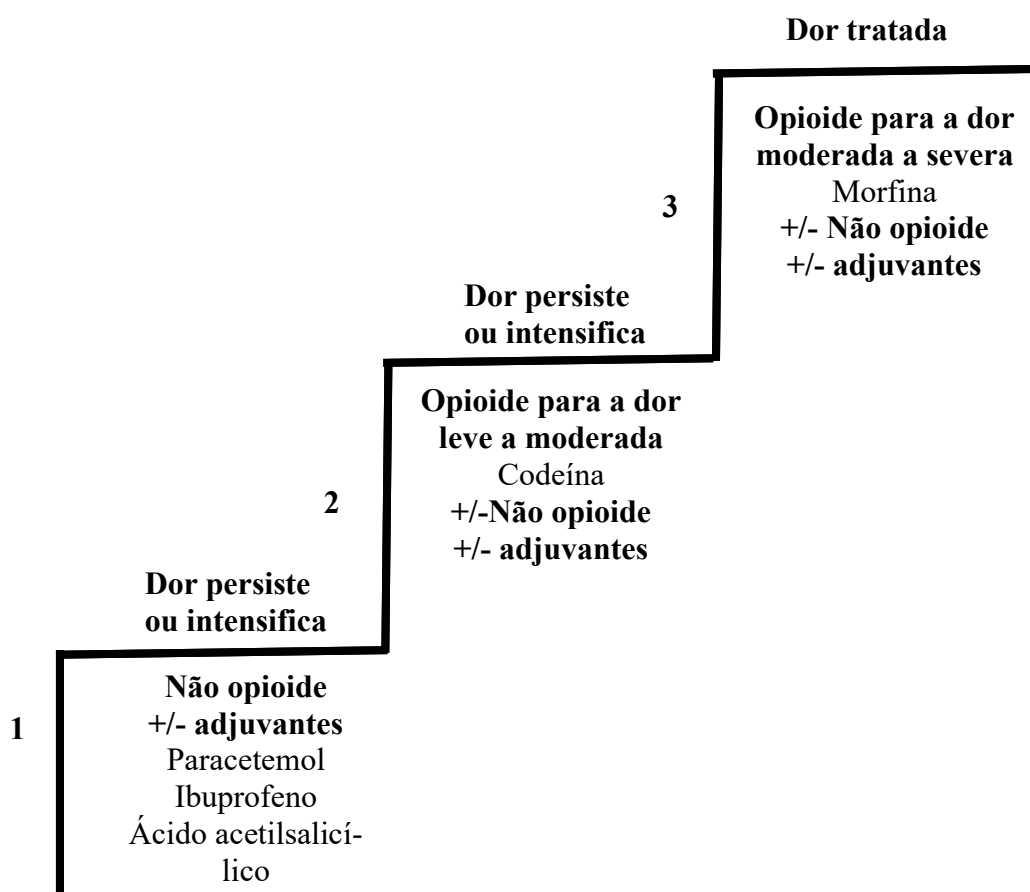


Figura 2 - Escada analgésica de três degraus da OMS (Adaptado WHO, 2018).

Assim, na presença de dor a primeira abordagem passa pela administração de analgésicos não opioides tais como, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno e ácido acetilsalicílico). Se a dor persistir ou intensificar, é indicado a subida do

degrau na escada, na qual podemos acrescentar um opioide leve, como por exemplo, a codeína. Quando a dor já passa a ser moderada a intensa é necessário substituir o opioide leve por um opioide forte até a dor cessar, como por exemplo a morfina (WHO, 2018).

Deste modo, a morfina é o analgésico opioide recomendado pelas diretrizes clínicas MASCC/ISSO (2013), para o controlo e tratamento da dor na mucosite oral, que receberam TCTH (Lalla *et al.*, 2014).

Por sua vez, os fármacos adjuvantes podem ser usados em conjunto com os analgésicos opioides uma vez que esta associação apresenta benefícios no tratamento da dor oncológica. O mecanismo de ação dos fármacos adjuvantes podem ter ações diferentes devido ao facto de conseguirem aumentar o alívio da dor, atuando como corticosteroides e no tratamento de distúrbios psicológicos, como, ansiedade, depressão e insónia, na qual constituem os antidepressivos, anticonvulsivantes e ansiolíticos (WHO, 2018).

Contudo é importante salientar que administração destes fármacos deve ir ao encontro da administração da dose recomendada. Por outro lado, é necessária cautela devido às suas contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas, especialmente dos anti-inflamatórios não esteroides (Tabela 5) (WHO, 2018).

Tabela 5 - Doses standard iniciais, e algumas considerações dos principais analgésicos não opiodes e opiodes e fármaco adjuvante no controlo e tratamento da dor oncológica crónica em adultos (Adaptado WHO, 2018).

		Dosagem	Considerações
Não opioide	<u>Paracetamol</u>	500-1000mg Via oral 6 em 6 horas	Atenção na presença de insuficiência renal e hepática. Ajustar a dose quando existe risco de hepatotoxicidade.
	<u>Ibuprofeno</u>	400-800 mg Via oral 8 em 8 horas	Administração do fármaco à refeição (diminuir a toxicidade gastrointestinal) Evitar na trombocitopenia e risco de hemorragia. <u>Efeitos adversos:</u> náuseas, diarreia, ulcerações, disfagia, retenção de líquidos, broncoespasmo, entre outros. <u>Contraindicações:</u> Hipersensibilidade (asma, angioedema, urticária ou rinite, por exemplo) e úlcera péptica ativa, entre outras.
Opioide	<u>Codeína</u>	30mg-60mg Via oral 4 em 4 horas, se necessário.	Interações medicamentosas com amitriptilina, diazepam.
	<u>Morfina</u>	5mg via oral 4 em 4 horas	Efeitos adversos: Boca seca, sonolência, bradicardia, taquicardia, hipotensão postural, náuseas, vômitos.

3.2.4.2.2 Controlo Não Farmacológico Tópico da dor

3.2.4.2.2.1 Lavagens orais

Como foi abordado no capítulo da prevenção da mucosite, as lavagens orais são uma opção para auxiliar na hidratação, irritação da mucosa e no desconforto. Para tal podemos recorrer a soluções tais como, soluções neutras (Bicarbonato de sódio dissolvido em água 2/2 horas), soluções salinas (Sal dissolvido em água a 0.9%, meia colher de chá para 250ml), combinação das anteriores e clorexidina (15-30 ml, 1 minuto, 3 vezes ao dia) (Palmela *et al.*, 2010).

3.2.4.2.2.2 Anestésicos locais

Relativamente aos anestésicos locais não existem evidência suficiente que recomende o seu uso no tratamento da mucosite oral, uma vez que os estudos que foram realizados este era combinado com lavagens orais, protetores da mucosa, analgésicos, entre outros. No entanto, devido ao seu mecanismo de alívio da dor pode ser usado em associação com outros agentes que tenham uma evidência científica comprovada como é o exemplo da morfina, como foi referido (Saunders *et al.*, 2013). Assim como anestésicos locais destacam-se, os anestésicos verdadeiros, os anti-inflamatórios, que existem no mercado em gel ou spray, colutórios, pastilhas ou e até em preparações em farmácias hospitalares (Palmela, 2010).

3.2.4.3 Infecções Orais

3.2.4.3.1 Infecções fúngicas

Na maioria dos casos, os antifúngicos tópicos são geralmente mais recomendados do que os antifúngicos sistémicos, uma vez que apresentam menor risco de efeitos colaterais. A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomenda o uso de clotrimazol e nistatina como primeira linha de ação no tratamento da candidíase leve. No entanto, como os doentes oncológicos têm um risco acrescido de apresentar hipossalivação e mucosite, estas formulações necessitam da capacidade de dissolução da saliva e apresentam

açúcar na sua composição, tendo um risco acrescido no desenvolvimento de cáries. Por outro lado, os antifúngicos sistêmicos, nomeadamente, o fluconazol constitui a primeira linha de ação na candidíase moderada a grave. Outros antifúngicos como itraconazol ou posaconazol, com voriconazol e anfotericina B são utilizados para casos de doença refratária com fluconazol (Tabela 6) (Lalla *et al.*, 2010).

Tabela 6 - Antifúngicos recomendados pela IDSA para o tratamento candidíase orofaríngea consoante o seu grau e em casos de doença refratária ao fluconazol (Adaptado Pappas *et al.*, 2015).

Grau da Candidíase	Antifúngico
Leve	Clotrimazol (10mg) 5x/ dia ou 1 comprimido de Miconazol (50mg) colocado na fossa canina. Durante 7 a 14 dias. <u>ALTERNATIVA:</u> Nistatina (100.000 U.I/ml) 4-6 ml 4 x/dia ou 1-2 pastilhas de nistatina (100.000 U/ml) 4 x/dia. Durante 7 a 14 dias.
Moderada a Grave	Fluconazol oral, 100-200 mg/dia, durante 7-14 dias.
Doença refratária ao fluconazol	Itraconazol em solução 200mg 1x/dia ou Posaconazol em suspensão 400mg 2x/dia durante 3 dias e depois 400mg/dia, até 28 dias <u>ALTERNATIVA:</u> Voriconazol 200mg 2x/dia ou Anfotericina B Desoxicolato em suspensão oral 100mg/ml 4x/dia.

3.2.4.3.2 Infecções virais

Relativamente às infeções virais Elad *et al.*, (2017) realizam uma revisão sistemática na qual atualizaram as diretrizes clínicas da MASCC/ISSO, na gestão as infeções virais em doentes oncológicos na qual descreveram a dose eficaz no tratamento e profilaxia do VHS (Tabela 7). Na profilaxia pelas infeções pelo CMV nos doentes com serologia positiva deve ser administrado ganciclovir (Palmela, 2010).

Tabela 7 - Tratamento e profilaxia das infeções virais com antivirais pelo HVS e CMV (Adaptado Elad *et al.*, 2017; Palmela, 2010).

	Antivirais	Tratamento e profilaxia
Vírus Herpes Simplex	<u>Aciclovir</u>	Tratamento: ✓ Via oral :400mg 5x/dia. Profilaxia: ✓ Via oral: 200mg 4x/dia.
	<u>Valaciclovir</u>	Profilaxia: ✓ Via oral: 250mg 2x/dia. Nota: Opção terapêutica para pacientes pediátricos Via oral: 500 mg 2x/dia
Citamegalovírus	Ganciclovir	Profilaxia (serologia positiva)

3.2.4.3.3 Infeções bacterianas

As infeções orais de origem dentária nos indivíduos com neutropenia, podem ser tratadas com recurso a antibióticos e analgésicos para evitar, por exemplo, a disseminação bacteriana para o sistema circulatório, uma vez que está contraindicado a realização de procedimentos invasivos (Brennan *et al.*, 2008).

Quando os recursos farmacêuticos já não são viáveis, pode ser necessário a incisão, drenagem de abscessos ou extrações. Durante o período de trombocitopenia e neutropenia, para a realização de procedimentos invasivos está indicado a transfusão de plaquetas, para atingir o valor de segurança bem como a administração de antibióticos sistémicos (Brennan *et al.*, 2008).

Como medidas adicionais para a obtenção de uma hemóstase eficaz, durante a cirurgia podemos recorrer a esponjas reabsorvíveis e à realização de sutura com encerramento primário da ferida (Brennan *et al.*, 2008).

3.2.5 Medidas preventivas durante a terapia oncológica

As medidas preventivas durante a terapia oncológica têm como objetivo a prevenção de complicações e reforçar as medidas de higiene oral (Jansma *et al.*, 1992).

Após o início da radioterapia, os pacientes que apresentem risco de desenvolver trismo necessitam de realizar exercícios diários, para manter a mobilidade articular dos tecidos da cavidade oral (Jansma *et al.*, 1992).

3.3 Tratamento e prevenção depois da terapia oncológica

Nesta fase o doente oncológico pode surgir na consulta de Medicina Dentária pela primeira vez com história pregressa de patologias oncológicas. Deste modo, é essencial a recolha dos dados referentes à mesma, devido à possibilidade de surgimento de neoplasias secundárias. Para além disso, estes podem estar medicados com anti-reabsortivos e antigliogénicos, que aumentam o risco de desenvolvimento de osteonecrose, como os bifosfonatos, bevacizumab, sunitinib e sorafenib (Levi & Lalla, 2018).

Tal como foi referido no capítulo do tratamento oncológico, os linfomas também são alvo da radioterapia da cabeça e do pescoço. Assim, nos indivíduos que receberam uma dose de radiação de 50 a 70 Gy está contraindicado a realização de procedimentos dentários invasivos, essencialmente quando exigem o acesso ao tecido ósseo (Levi & Lalla, 2018).

3.3.1 Metas pós terapêutica oncológica

Os cuidados após os tratamentos oncológicos têm como objetivo a prevenção e o tratamento das complicações tardias, como, cáries de radiação, doença periodontal, ORN, trismo, hipossalivação e xerostomia, osteonecrose induzida por bifosfonatos doença do enxerto contra o hospedeiro (Brennan *et al.*, 2008) (Jansma *et al.*, 1992).

As consultas de acompanhamento devem ser semanais no primeiro mês, passando de três a três meses no ano seguinte, aumentando o intervalo de consultas com o passar do tempo (Jansma *et al.*, 1992).

3.3.2 Tratamento necessários depois da terapia oncológica

As consultas de controlo devem ser mensais nos primeiros três meses, depois passam a ser trimestrais durante o primeiro ano. Depois o controlo pode ser a cada 6 meses durante 3 anos (Poulopoulos *et al.*, 2017).

3.3.2.1 Tratamento de cirurgia oral

Como foi referido anteriormente nas exodontias é essencial evitar tratamentos invasivos, tentando sempre métodos menos traumáticos e com encerramento primário da ferida cirúrgica (Levi & Lalla, 2018).

Assim, na necessidade de realização de exodontias em doentes oncológicos que realizaram radioterapia deve ser avaliada caso a caso consoante a radiação, o local e a dificuldade do procedimento nomeadamente as exodontias simples ou complicada. Assim, as recomendações passam por: bochecho com clorexidina a 0,2% ante das extrações, antibioterapia pré e pós procedimento cirúrgico, procedimento atraumático, encerramento primário da ferida com retalho e alveolectomia e avaliação após 5 dias, ao fim de 1 semana até a cicatrização completa dos tecidos (Burke & Fenlon, 2010).

3.3.2.2 Tratamento periodontal

Após a terapia oncológica com radioterapia, os tecidos periodontais irradiados são ainda mais suscetíveis ao agravamento da doença periodontal. A consequência passa pela necessidade de realizar extrações, com o risco de desenvolvimento de ORN. Em adição também existe a possibilidade de aumento de desenvolvimento de recessões gengivais. A recessão gengival proporciona o desenvolvimento de hipersensibilidade dentinária e o aumento de risco de cáries radiculares. Para tal, pode-se recorrer à aplicação de gel neutro de fluoreto de sódio a 1,1% (Irie *et al.*, 2018).

Para além disso, o controlo da placa bacteriana continua a ser um fator de prevenção primordial para minimizar a colonização de microrganismos oportunistas, uma vez que a sistema imunitário se encontra debilitado (Irie *et al.*, 2018).

Deste modo, a iniciação ou continuação do tratamento periodontal diminui a incidência de ocorrência de infeções orais, seja através da destartarização e alisamento radicular, que pode ser suplementado com antibióticos tópicos ou sistémicos, como penicilina, clindamicina ou metronidazol, dependendo de cada situação e tendo em conta os parâmetros hematológicos (Irie *et al.*, 2018).

Assim o tratamento periodontal não cirúrgico pode ser realizado, reforçando que a doença periodontal não controlada pode levar ao aumento da incidência da ORN, uma vez que a radiação afeta o periodonto, devido à dificultada vascularização (Jawad *et al.*, 2015b).

3.2.2.3 Tratamento endodôntico e restaurador

Os tratamentos dentários nesta fase requerem especial atenção devido à presença de sequelas causadas pelos tratamentos. Assim, nos pacientes que realizaram radioterapia da cabeça e do pescoço que necessitem de intervenção na área irradiada requerem procedimentos mais conservadores possíveis, como restaurações definitivas, tratamentos endodônticos, devido ao risco de desenvolvimento de ORN (Levi & Lalla, 2018). Assim, os tratamentos restauradores podem ser realizados dentro dos padrões normais (Jawad *et al.*, 2015b).

3.2.2.4 Tratamento de reabilitação oral

Devido às alterações causadas nos tecidos moles e duros da cavidade oral durante as duas fases anteriores, o MD pode, no mínimo, iniciar a confecção de novas próteses 6 meses após o término da radioterapia (Szyszkowskal *et al.*, 2011).

As próteses devem ser verificadas com regularidade para identificar zonas de pressão e realizar ajustes, sendo necessário avaliar caso a caso. A importância dos tratamentos e medidas preventivas mencionadas até agora tiveram como objetivo a manutenção ao

máximo das peças dentárias, de modo a melhorar a qualidade de vida destes pacientes (Burke and Fenlon, 2010).

A reabilitação oral após os tratamentos do cancro oral é um objetivo difícil, principalmente em tratamentos cirúrgicos mais complexos que comprometeram a fala, mastigação e deglutição. Assim, a reabilitação deverá oferecer uma reconstrução da(s) arcada(s) dentária(s), com função, estética, fonética e mastigação. Em certos casos a reabilitação com próteses removíveis pode não ser satisfatória devido à falta de retenção e estabilidade, em consequência das alterações que ocorreram na cavidade oral. A retenção por ser melhorada através da colocação de implantes (endoósseos), por exemplo, sendo necessário avaliar caso a caso pois nem todos são candidatos a este tipo de reabilitação. Deste modo, a altura mínima de distância entre o nervo alveolar inferior e o implante deve ser 1,5mm (Figura 3) (Petrovic *et al.*, 2019).



Figura 3 - Ortopantomografia de um paciente com mandibulectomia no 3º quadrante, na qual se verifica uma altura óssea insuficiente acima do nervo alveolar inferior (Adaptado Petrovic *et al.*, 2019).

Como irá ser referido, a ORN é uma complicação inerente à radioterapia da cabeça e do pescoço, sendo importante ter em conta no planeamento para a reabilitação oral do paciente. Sobre os bifosfonatos devido ao seu mecanismo de ação os procedimentos invasivos estão contraindicados, principalmente, na colocação de implantes, devido a remodelação óssea estar comprometida contribuindo para um alto risco do desenvolvimento de osteonecrose. Relativamente à quimioterapia é necessário a avaliação dos valores hematológicos tendo em conta os parâmetros de segurança (Petrovic *et al.*, 2019).

Assim, relativamente à taxa de sucesso de implantes Yerit *et al* (2006) verificaram que estas são maiores em pacientes que não realizaram radioterapia comparativamente aos que foram submetidos e esta foi mais baixa em casos de necessitaram de enxerto ósseo. Em doses de radiação próxima de 50 Gy, a perda de implantes é mínima, no entanto verificam-se taxas maiores de insucesso quando estas ultrapassam os 120 Gy (Anderson *et al.*, 2013).

No entanto, a colocação de implantes não é um procedimento que seja obrigatoriamente realizado após a remoção do tumor. Assim, a cirurgia para colocação de implantes durante a cirurgia de remoção de tumores é um método que pode apresentar vantagens nomeadamente na osteointegração pré terapia com radiação, menor risco de ORN e permite uma reabilitação protética mais rápida. No entanto, nem sempre é possível esta abordagem devido ao tipo de tumor e ao seu estadio. Por outro lado, também pode verifica-se a recorrência de tumores em redor dos implantes. Assim, se esta opção de tratamento for válida é mandatário a realização atempada de um plano de tratamento, de modo, a que este seja realizado pelo menos 14 dias antes da radioterapia. Apesar disso, ainda se verifica o risco de perda dos implantes, existindo taxas de sucesso mais elevadas em pacientes que realizam apenas a cirurgia recetiva do tumor, como já tinha sido referido (Anderson *et al.*, 2013).

Deste modo, para a colocação de implantes é importante ter em atenção o tempo de atuação após a radioterapia. Assim, o período de atuação mais seguro encontra-se entre os 6 meses e os 24 meses. No entanto, não invalida o facto de ser possível o desenvolvimento de efeitos adversos, tendo sempre em conta os cuidados pré e pós-operatórios. Assim, durante a cirurgia o anestésico local não deve ter epinefrina devido ao seu efeito vasoconstritor pode aumentar o risco de ORN. Após a cirurgia pode ser recomendado o tratamento com oxigénio hiperbárico, como medida preventiva de risco de ORN, como irá ser referido (Anderson *et al.*, 2013).

3.3.3 Tratamento e controlo de complicações orais

3.3.3.1 Trismo

O trismo é uma complicação do tratamento da radioterapia da cabeça e do pescoço que geralmente manifesta-se tardiamente. Isto acontece, uma vez que a radiação afeta o sistema vascular, linfático, nervoso e muscular na zona irradiada. Quando o sistema linfático é afetado a drenagem é dificultada podendo originar linfedema. Relativamente, ao sistema muscular quando este é afetado pode levar ao desenvolvimento de fibrose dos músculos da língua e mastigatórios, tendo consequências na deglutição e na mastigação. Assim, o trismo pode causar dificuldade: na mastigação; em engolir os alimentos; na fala; na realização da higiene oral; no uso de próteses e nas consultas de Medicina Dentária (Sroussi *et al.*, 2017)

Para além do trismo induzido pela radioterapia, quando o doente oncológico é sujeito à cirurgia para remoção do tumor na cavidade oral pode levar a restrições na abertura da cavidade oral (Rapidis *et al.*, 2015).

Em termos práticos e como método de investigação, o trismo pode ser classificado a partir da medição da distância interincisal máxima (DIM), que corresponde à distância do bordo incisal dos incisivos superiores aos incisivos inferiores. No entanto, quando o doente oncológico apresenta edentulismo a referência passa a ser as cristas alveolares superiores e inferiores. Depois da realização da medição é atribuído o grau de acordo com a DIM do paciente. De acordo com a classificação *Subjective, Objective, Management, Analysis* que foi definida no consensos do *Nacional Cancer Institute* na qual defini o grau 1 a DIM entre 20-30mm, o grau 2 entre 10-20 mm, o grau 3 entre 5-10mm e o grau 4 < 5mm, em que os últimos são definidos como trismo severo. Assim, a medição deve ser realizada antes dos tratamentos de radioterapia e/ou cirurgia, e as medidas seguintes 6 meses após o início da radioterapia e anualmente durante 5 anos (Rapidis *et al.*, 2015).

O trismo pode desenvolver-se 3 a 6 meses após a conclusão da radioterapia. Devido a isto, os doentes oncológicos são aconselhados a realizar exercícios de fisioterapia (Jansma *et al.*, 1992).

Como tal, existem exercícios e dispositivos ativos ou passivos que podem ser prescritos que podem auxiliar os doentes oncológicos com esta complicação (Kolokythas, 2010)

Deste modo, embora a evidencia não ser muito forte, a fisioterapia é a base do tratamento, sendo que deve ser iniciada após a cirurgia e/ou durante a radioterapia. Os exercícios incluem a realização de movimentos com amplitude no sentido vertical e horizontal. Os dispositivos que podem ser utilizados incluem, espátulas de madeira, “*Corkscrew devices*”, o “*TheraBite Jaw Motion Rehabilitation System*”, e “*Dynasplint Trismus System*” (Figura 4). Estes devem ser realizados com o objetivo de fortalecer os músculos, melhorar a flexibilidade da ATM podendo também melhorar a circulação sanguínea com a finalidade de atingir uma abertura interincisal dentro dos valores normais, 35mm. Como tal, devem ser iniciados o mais rapidamente possível e várias vezes ao dia (Rapidis *et al.*, 2015).

Alguns estudos indicam que a redução da radiação nas estruturas musculares e articulares, como a radioterapia de intensidade modulada parece diminuir a taxa de incidência e gravidade desta complicação (Rapidis *et al.*, 2015).



Figura 4 - Corkscrew devices, espátulas de madeira, o “TheraBite Jaw Motion Rehabilitation System”, e “Dynasplint Trismus System” (Adaptado Stubblefield *et al.*, 2010).

3.3.3.2 Hipossalivação e xerostomia

O grau de hipossalivação glandular varia consoante a dose de radiação e se atinge o sistema glandular. Assim, quando as glândulas salivares major se encontram na área de radiação e são afetadas com dose de 40 Gy de radiação, existe a possibilidade de esta não conseguir recuperar ou diminuir o seu fluxo salivar (Jansma *et al.*, 1992). Isto pode levar

à sensação de boca seca (xerostomia), alteração do paladar, dificuldade na mastigação, na deglutição, na fala, aumento do risco de patologias dentárias, entre outras (Mercadante *et al.*, 2017).

Assim, o diagnóstico clínico pode ser qualitativo ou quantitativo. O diagnóstico quantitativo é realizado através dos sinais clínicos na qual constam a secura labial, a recorrência de infeções orais por exemplo, a candidíase oral, falta de acumulação de saliva na cavidade oral, a mudança da sua textura (com espuma, mais esbranquiçada, entre outras), recorrência de cáries de colo, alterações dentárias como erosão ou abrasão, e as alterações enunciadas no paragrafo anterior. O diagnóstico quantitativo inclui os exames sialométricos (Coimbra, 2009).

Para além da radioterapia existem outras causas para a xerostomia como alguma medicação, Síndrome de Sjögren, doenças sistémicas como diabetes, doenças de parkinson e infeções vírus da imunodeficiência humana, por exemplo (Coimbra, 2009).

Para tal é importante aumentar a secreção salivar e contribuir para manutenção da saúde oral, na qual inclui o controlo da cárie dentária e de eventuais infeções. Quando a secreção salivar está diminuída é possível recorrer a pastilhas com xilitol ou sorbitol, por exemplo, com o objetivo de estimular o fluxo salivar para o controlo da cárie dentária e na melhoria da lubrificação da cavidade oral. Os dentífricos para a xerostomia também podem ser um recurso, uma vez que têm na sua composição enzimas salivares tais como, a lactoperoxidase, lisozimas e glicose oxidase (Pinna *et al.*, 2015).

Por vezes é necessário recorrer a meios farmacológicos como a pilocarpina (5mg 3x/dia por via oral) ou cevimelina (30mg 3x/dia por via oral). A pilocarpina está indicada para a xerostomia induzida pela radiação sendo aprovada pela FDA. Esta estimula a secreção salivar uma vez que tem ação parasimpaticomimética que ativa os recetores colinérgicos. No entanto, nos doentes oncológicos com patologias cardíacas e respiratórias, como a asma, o seu uso está contraindicado, devido a este ser um antagonista dos recetores muscarínicos. Relativamente aos seus efeitos adversos, apesar de serem raros, pode ocorrer sudorese, náuseas, aumento da frequência respiratória, entre outros. A administração de cevimelina também tem como objetivo o aumento da secreção das glândulas salivares, na qual alivia a sensação da boca seca. Para a xerostomia induzida pela radiação

a sua dose pode aumentar para 45mg. No entanto, a sua administração está contraindicada em pacientes com asma, irite e glaucoma de ângulo fechado. Os seus efeitos adversos mais comuns são sudorese e náuseas (Pinna *et al.*, 2015).

Numa fase mais avançada da xerostomia, em que não se verifica secreção salivar, os cuidados passam a ser diferentes que incluem o uso de colutórios e substituto salivares. Estes não estimulam a secreção salivar uma vez que, são um meio para substituir a saliva, existindo em várias formas comerciais como soluções, sprays, géis e pastilhas (Pinna *et al.*, 2015).

Deste modo, é essencial a manutenção de uma boa higiene oral auxiliando com o uso de flúor diariamente e colutório de clorexidina com o objetivo de reduzir as bactérias cariogénicas como *Streptococcus* e *Lactobacillus* (Pinna *et al.*, 2015).

Para os portadores de prótese o seu uso durante a noite deve ser desaconselhado, sendo importante reforçar a sua higiene e aconselhar o uso de hidratantes labiais, como a vaselina (Pinna *et al.*, 2015).

A modificação da dieta também constitui um meio essencial para o controlo da xerostomia, aconselhando evitar o consumo de alimentos ácidos, condimentados, doces, secos e muito quentes ou muito frios, uma vez que apresentam um meio de agressão aos tecidos da cavidade oral. A ingestão frequente de água e as lascas de gelo em contacto com os tecidos orais são essenciais para hidratação dos tecidos (Pinna *et al.*, 2015).

3.3.3.3 Osteorradionecrose

Na ORN a mandíbula é mais suscetível ao seu desenvolvimento, devido ao facto de esta ter um aporte sanguíneo menor, sendo um osso mais compacto comparativamente ao osso da maxila. Assim, a área que sofre radiação é mais propensa a desenvolver ORN, sendo um local mais sensível, tendo sofrido várias agressões (radiação e/ou cirurgia, p.e) (Chrcanovic *et al.*, 2010).

Os fatores de riscos inerentes à ORN estão relacionados, por exemplo, com a radiação, o trauma (as exodontias, ressecção cirúrgica, traumas locais), doença periodontal,

cárie dentária, localização e o tamanho do tumor, álcool e tabaco, medicação com anti-inflamatórios e anticoagulantes e o peso (Chrcanovic *et al.*, 2010).

A radiação está implicada no risco da ORN quando a dose ronda os 65 e os 75 Gy e este pode aumentar na combinação de radioterapia e quimioterapia. A radioterapia de intensidade modelada pode reduzir o risco mesmo em combinação com outras terapias (Chrcanovic *et al.*, 2010).

A ORN tem uma prevalência maior nos indivíduos do sexo masculino, está relacionada com o aumento da idade e na região molar quando esta está incluída na área de radiação (Burke & Fenlon, 2010).

Relativamente às extrações, esta constitui um dos principais fatores de risco, sendo que se realizada atraumaticamente este risco pode reduzir (Burke & Fenlon, 2010).

Assim, Store e Boysen (2000) descreveram os aspeto clínicos da ORN em estádios (Tabela 8) (Jawad *et al.*, 2015b).

Tabela 8 - Classificação do estadio da ORN (Adaptado Jawad *et al.*, 2015b).

Estadio	Descrição
Estadio 0	Lesões na mucosa.
Estadio I	Evidência radiográfica de osso necrótico sem lesão na mucosa.
Estadio II	Evidencia radiográfica compatível com aspeto clínico intraoral, osso desnudado.
Estadio III	Evidencia radiográfica compatível com aspeto clínico intraoral, osso desnudado com fistulas cutâneas e presença de infeção.

O tratamento da ORN depende da extensão e da gravidade dos sintomas, na qual a sua abordagem pode ser mais ou menos conservadora (Villa & Akintoye, 2018).

O tratamento mais conservador pode incluir, o tratamento ou prevenção com oxigénio hiperbárico, antibioterapia, ou por outro lado seguir uma abordagem mais invasiva como desbridamento cirúrgico, em estádios mais avançados (Kolokythas *et al.*, 2018).

A terapia com oxigénio hiperbárico consiste na respiração de oxigénio puro numa pressão atmosférica superior a 1 numa câmara fechada, promovendo a angiogénese, a formação de epitélio, a proliferação de osteoblastos, a formação de colagénio tendo propriedades curativas e antibacterinas. Assim, esta terapia tem mostrado resultados, sendo principalmente através do seu efeito sinérgico com outras intervenções como a cirurgia e após a extrações dentárias (Strojan *et al.*, 2017). O tratamento consiste em 20 sessões antes do procedimento e 10 sessões após, com duração de 90 minutos. No entanto, esta terapia tem o acesso limitado devido ao seu custo e difícil acessibilidade (Burke & Fenlon, 2010).

O tratamento cirúrgico requer o desbridamento local e excisão do osso necrótico com encerramento primário da ferida. Por vezes, em casos mais avançados, pode ser necessária a reconstrução com enxerto ósseo e de pele (Burke & Fenlon, 2010).

A pentoxifilina e vitamina E (anti-oxidante) também podem ser um recurso no tratamento da ORN. A pentoxifilina apresenta benefícios, uma vez que, pode reduzir a viscosidade do sangue, aumentar os níveis de oxigénio nos tecidos, reduzir a proliferação de fibroblastos e aumentar a atividade da collagenases. Assim, Delanien e Lefaix (2002) relataram que a combinação de pentoxifilina, vitamina E e clodronato foi o resultado da cura de um caso grave de ORN (Burke & Fenlon, 2010). A dose segura diária destes fármacos são 800mg de pentoxifilina e 1000UI de vitamina, no entanto são necessários mais estudos para aprovar este tratamento (Jawad *et al.*, 2015a)

3.3.3.4 Osteonecrose induzida por bifosfonatos

A osteonecrose associada aos bifosfonato é definida como sendo uma patologia da região maxilar com osso exposto que não cicatriza durante as primeiras 8 semanas, geralmente em locais de extrações dentárias, na qual não existiu exposição a radioterapia da cabeça e do pescoço (Khan *et al.*, 2015).

A osteonecrose pode ser classificada de acordo com o seu estadio clínico facilitando o seu diagnóstico (Tabela 9) (A. A. Khan *et al.*, 2015).

Tabela 9 - Classificação do estadio da osteonecrose induzida por bifosfonatos (Adaptado de Khan *et al.*, 2015).

Estadio	Descrição
Estadio 1	Presença de osso exposto, assintomático; ausência de inflamação ou infeção nos tecidos circundantes.
Estadio 2	Presença de osso exposto, sintomático, presença de inflamação nos tecidos e infeção.
Estadio 3	Presença de osso exposto, sintomático, presença de inflamação nos tecidos e infeção, fratura patológica, fistula extra oral ou oro-antral, com lesão radiográfica compatível com osteólise na região inferior do bordo da mandíbula ou no limite inferior do seio maxilar (rebordo alveolar)

A osteonecrose apresenta fatores de risco nos doentes oncológicos como bifosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico, pamidronato) e orais, extrações, radioterapia, doença periodontal, quimioterapia, trauma (próteses desadaptadas), neoplasias (mama, pulmão e mieloma múltiplo) (Khan, 2008). Outros fatores de riscos podem estar relacionados com a corticoterapia, diabetes, tabagismo, consumo de álcool e má higiene oral (Lam *et al.*, 2007).

Relativamente aos bifosfonatos orais o uso contínuo por mais de 3 anos é o principal fator de risco. No entanto, existem outros já mencionados anteriormente, como, a diabetes, má higiene oral, e também presença de osso esclerótico (Lam *et al.*, 2007).

Esta pode desenvolver alguns sinais e sintomas como dor, mobilidade dentária e parestesia, por exemplo (Khan *et al.*, 2015).

A osteonecrose em doentes oncológicos que realizam terapêutica intravenosa em altas doses, está dependente da dose e duração da terapia (A. Khan, 2010).

A administração intravenosa de bifosfonatos pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento de osteonecrose nos doentes oncológicos do que a administração por via oral (A. Khan, 2010).

Os bifosfonatos quando estão relacionados com a osteoporose ou doenças ósseas metabólicas não apresentam alto risco de aparecimento de osteonecrose da mandíbula, sendo a maioria dos casos nos doentes oncológicos que realizam bifosfonatos em altas doses (Khan *et al.*, 2015).

Os doentes oncológicos que recebam terapia com bifosfonatos para além de necessitarem de cuidados reforçados de higiene oral devem realizar destartarização com polimento das estruturas dentárias, com o objetivo de prevenir eventuais lesões nos tecidos moles. Nos procedimentos dentários é crucial evitar os procedimentos cirúrgicos como as extrações e colocação de implantes, e se possível optar pelos tratamentos endodônticos não cirúrgicos (Ruggiero *et al.*, 2006)

Os marcadores de renovação óssea são meios complementares de diagnóstico que auxiliam no diagnóstico de osteonecrose associada aos bifosfonatos, tais como, os níveis de N-telopeptídeo (NTx) e C-telopeptídeo (CTx), que podem estar reduzidos devido aos bifosfonatos (Tabela 10). Assim é possível monitorizar os valores sérico de CTx, uma vez que são indicadores viáveis estando disponíveis em meio hospitalar (Lam *et al.*, 2007).

Tabela 10 - Relação do risco de desenvolvimento de osteonecrose induzida por bifosfonatos com os níveis séricos de CTx (Adaptado por Palmela, 2010).

Nível de risco de osteonecrose induzida por bifosfonatos	Valores séricos de CTx
Baixo	>150 pg/ml
Médio	100 a 150 pg/ml
Alto	<100 pg/ml

O tratamento da necrose induzida por bifosfonatos não é padronizado nem existe uma forma eficaz. Assim as formas de tratamento conhecidas podem passar pela interrupção temporária do fármaco (consoante o caso pois nem sempre é possível) ou por um

tratamento conservador. Assim, é possível realizar curetagem óssea superficial para regularizar superfícies ósseas e minimizar o trauma nos tecidos circundantes, no entanto esta pode potenciar ainda mais a exposição óssea (Lam et al., 2007). Deste modo, é possível ponderar a utilização de um aparelho/goteira com espessura fina para proteger os tecidos moles e as localizações que realizem a mastigação. Se o indivíduo for portador de prótese esta pode ser utilizada desde que esteja bem ajustada e não apresente risco de provocar lesões nos tecidos moles. O recurso a antibiótico pode ser considerado no tratamento, com o intuito de prevenir complicações, como dor e infeções secundárias podendo ser associado à clorexidina a 0.12%. Esta alternativa passa pela discussão entre o Oncologista e o MD. Nos procedimentos cirúrgicos pode ser necessário a realização de profilaxia antibiótica, e seu uso contínuo posterior ao tratamento cirúrgico (Ruggiero *et al.*, 2006).

3.3.3.5 Doença do enxerto contra hospedeiro

A doença do enxerto contra o hospedeiro apresenta uma forma aguda e crónica. A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda tem início aos 120 dias após a transplante, sendo que nos primeiros 21 dias pode ser confundida com a mucosite oral. As manifestações orais incluem, por exemplo, lesões ulcerativas, lesões hiperqueratóticas, xerostomia, hipofunção das glândulas salivares, eritema, dor, atrofia da mucosa oral. O diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica sendo que por vezes é necessário a realização de biopsia da mucosa oral. Assim esta complicação potencia o risco de infeções de espécies oportunistas orais, sendo a mais comum a infeção por *Candida* e VHS (Cancer Prevention and Research Institute of Texas, 2008).

O tratamento passa pelo recurso a terapia sistémica, tópica e uma boa higiene oral. No entanto, a terapia tópica é a primeira escolha quando as lesões são limitadas à cavidade oral evitando repercussões a nível sistémico. Assim, os corticoesteróides tópicos são a base do tratamento podendo ser possível associar anti-inflamatórios tópicos e imunossuppressores, como por exemplo, a ciclosporina (Davies & Epstein, 2010). Esta está associada à hiperplasia gengival, sendo por vezes necessária a realização de cirurgia periodontal (Cancer Prevention and Research Institute of Texas, 2008). O tratamento também inclui o controlo da dor, com analgésicos, sendo importante a prevenção da limitação da abertura da cavidade oral, da carie dentária e doença periodontal (Davies & Epstein, 2010).

3.3.3.6 Cáries induzidas pela radiação

As caries induzidas pela radiação são uma consequência da radioterapia da cabeça e de pescoço, quando a glândula salivar se encontra no campo da radiação comprometendo a secreção salivar. Deste modo a adoção de um programa de fluoratização diária é essencial nestes casos, sendo necessária a adesão e cooperação dos doentes oncológicos. As instruções nutricionais são outro mecanismo na prevenção da carie dentária, uma vez que é fácil recorrer a alimentos ricos em hidratos de carbono e em açúcar. Ainda referente ao açúcar também é importante dar atenção aos medicamentos com sacarose. Deste modo o aumento da ingestão de água também é fundamental para fazer a limpeza e hidratação da cavidade oral. Assim, devem ser evitados as bebidas ácidas uma vez que levam ao processo de erosão dentária, sendo outro ponto de fragilidade da estrutura dentária (Meurman & Grönroos, 2010).

3.3.4 Medidas preventivas pós terapêutica oncológica

Relativamente às medidas preventivas pós terapêutica oncológica é importante a visita regular ao MD devido às sequelas associadas aos /tratamentos oncológicos. Nesta é necessário relembrar as técnicas de higiene oral e aplicação tópica de flúor (Levi & Lalla, 2018).

Assim, o doente oncológico pode recorrer ao uso de pastas dentífricas com alto teor de flúor, como por exemplo uma pasta dentrifica com 5.000ppm (Duraphat®), podendo não ser tolerada devido ao sabor. Relativamente às soluções fluoretadas podem ser realizados bochechos diariamente com fluoreto de sódio (0,05%), sendo essencial na presença de xerostomia, devido ao seu efeito protetor das superfícies dentárias (Jawad *et al.*, 2015b).

Nesta fase a aplicação de flúor deve manter-se no mínimo até a hipossalivação perdurar. No caso de esta poder ser irreversível, ou existir alto índice de cárie e a presença de xerostomia, o seu uso deve ser continuado. A redução da aplicação é justificada quando o doente oncológico melhorar as taxas de fluxo salivar em combinação com uma boa higiene oral (Jansma *et al.*, 1992).

Os doentes oncológicos antes de iniciarem terapia com bifosfonatos intravenosos devem realizar um exame clínico com meios complementares de diagnóstico, como a ortopantomografia, para identificar eventuais infeções periodontais. Assim, como medidas preventivas estes não devem realizar procedimentos dentários que leva à exposição óssea que não seja cicatrizado antes do início dos bifosfonatos. Deste modo, devem existir uma comunicação entre o MD e o oncologista para determinar a melhor decisão clínica para evitar possíveis complicações. Assim, é importante existir consultas de controlo que devem ser decididas pelo MD ou oncologista, geralmente com um período de 3 a 4 meses, consoante os fatores de risco e saúde oral do paciente. No entanto, o oncologista deve observar a possível presença de osso exposto ou necrótico (Ruggiero *et al.*, 2006).

III – Conclusão

Os pacientes oncológicos devido aos tratamentos a que são sujeitos, apresentam muitas vezes complicações orais associadas a estas abordagens terapêuticas. Assim, irão manifestar-se situações de desconforto e trauma nas estruturas da cavidade oral, causando um decréscimo na qualidade de vida do paciente.

Assim sendo, é de extrema importância o papel do Médico Dentista no planeamento e na abordagem terapêutica, para um controlo e monitorização da saúde oral dos pacientes oncológicos, de modo a minimizar quaisquer complicações associadas à condição patológica destes indivíduos. Deste modo, é necessário um conhecimento amplo em torno desta temática por parte do clínico, de modo a existir uma relação de confiança entre médico e paciente que permita uma maior adesão a um plano de tratamento proposto.

Estes pacientes devem ser monitorizados em equipas multidisciplinares, em que o MD deve estar incluído, de modo a iniciar os tratamentos dentários desde o diagnóstico oncológico do paciente. Assim, é possível elaborar um plano de tratamento adequado que engloba tratamentos antes, durante e após os tratamentos oncológicos.

IV – Bibliografia

- Aghamohammadi, A., & Hosseinimehr, S. J. (2016). Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*, 15(1), 60–68. <https://doi.org/10.1177/1534735415596570>
- Al-Ansari, S., Zecha, J. A. E. M., Barasch, A., de Lange, J., Rozema, F. R., & Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports*, 2(4), 202–211. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4>
- Anderson, L., Meraw, S., Al-Hezaimi, K., & Wang, H. L. (2013). The influence of radiation therapy on dental implantology. *Implant Dentistry*, 22(1), 31–38. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e31827e84ee>
- Anschau, F., Webster, J., Capra, M. E. Z., de Azeredo da Silva, A. L. F., & Stein, A. T. (2019). Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*, 34(6), 1053–1062. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02722-7>
- Baden, L. R., Bensinger, W., Casper, C., Cleveland, K. O., Dubberke, E. R., Freifeld, A. G., Gelfand, M., Greene, J. N., Greer, J., Ison, M., Ito, J. I., Karp, J. E., & Kaul, D. R. (2012). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Network*, 10(11), 1412–1445.
- Blakaj, A., Bonomi, M., Gamez, M. E., & Blakaj, D. M. (2019). Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. *Oral Oncology*, 95(December 2018), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.05.013>
- Brennan, M. T., Woo, S. Bin, & Lockhart, P. B. (2008). Dental Treatment Planning and Management in the Patient Who Has Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 19–37. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.003>
- Burke, M., & Fenlon, M. (2010). Osteoradionecrosis - a review of prevention and management. *Journal of Disability & Oral Health*, 11(1), 3–9.

- Cancer Prevention and Research Institute of Texas. (2008). Oral Health in cancer therapy- a guide for health care professionals. *Head and Neck Radiation*, 3.
- Cardona, A., Balouch, A., Abdul, M. M., Sedghizadeh, P. P., & Enciso, R. (2017). Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. In *Journal of Oral Pathology and Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jop.12549>
- Carl, W., & Higby, D. J. (1985). Oral manifestations of bone marrow transplantation. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. <https://doi.org/10.1097/00000421-198502000-00053>
- Chattopadhyay, S., Saha, A., Azam, M., Mukherjee, A., & Sur, P. (2014). Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian Journal of Cancer*, 3(1), 8–12. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.126501>
- Chrcanovic, B. R., Reher, P., Sousa, A. A., & Harris, M. (2010). Osteoradionecrosis of the jaws-a current overview-part 1. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 14(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>
- Coimbra, F. (2009). Xerostomia. Etiologia e tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 50(3), 159–164. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70117-7](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70117-7)
- Davies, A. N. & Epstein, J.B. (2010). *Oral complications of cancer and its management*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., Migliorati, C. A., & Murphy, B. A. (2015). Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, 51(9), 824–831. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.009>
- Direção-Geral da Saúde. (2003). A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. *Circular Normativa: Ministério Da Saúde Nº09/DGCG de 2003*. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.03.006>
- Direção Geral de Saúde. (2017). Programa nacional para as doenças oncológicas 2017.

Direção Geral Da Saúde, 1–24.

- Elad, S., Ranna, V., Ariyawardana, A., Correa, M. E. P., Tilly, V., Nair, R. G., Rouleau, T., Logan, R. M., Pinto, A., Charette, V., Saunders, D. P., & Jensen, S. B. (2017). A systematic review of oral herpetic viral infections in cancer patients: commonly used outcome measures and interventions. *Supportive Care in Cancer*, 25(2), 687–700. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3477-7>
- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., Popplewell, L., & Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>
- Escoda-Francolí, J., Rodríguez-Rodríguez, A., Pérez-García, S., Gargallo-Albiol, J., & Gay-Escoda, C. (2011). Dental implications in oral cancer patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 16(4). <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e508>
- Frowen, J., Hughes, R., & Skeat, J. (2020). The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 28(3), 1141–1150. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04921-y>
- Hong, C. H. L., Hu, S., Haverman, T., Stokman, M., Napeñas, J. J., Braber, J. B. den, Gerber, E., Geuke, M., Vardas, E., Waltimo, T., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2018). A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 26(1), 155–174. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3829-y>
- Hong, C. H. L., Napeñas, J. J., Hodgson, B. D., Stokman, M. A., Mathers-Stauffer, V., Elting, L. S., Spijkervet, F. K. L., & Brennan, M. T. (2010). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1007–1021. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0873-2>
- International Association for the Study of Pain. (1994). *IASP Terminology*. Web site, Acedido em Agosto, 12, 2020, em <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
- Irie, M. S., Mendes, E. M., Borges, J. S., Osuna, L. G. G., Rabelo, G. D., & Soares, P. B.

- F. (2018). Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: A review of the literature and topics of interest for clinicians. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(5), e524–e530. <https://doi.org/10.4317/medoral.22474>
- Jansma, J., Vissink, A., Spijkervet, F. K. L., Roodenburg, J. L. N., Panders, A. K., Vermeij, A., Szabó, B. G., & Johannes's-Gravenmade, E. (1992). Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer*, 70(8), 2171–2180. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921015\)70:8<2171::AID-CNCR2820700827>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921015)70:8<2171::AID-CNCR2820700827>3.0.CO;2-S)
- Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015a). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 1. *British Dental Journal*, 218(2), 65–68. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>
- Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015b). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 2. *British Dental Journal*, 218(2), 69–74. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.29>
- Jham, B. C., & Freire, A. R. D. S. (2006). Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 72(5), 704–708. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31029-6](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31029-6)
- Kerawala, C. J. (2010). Complications of head and neck cancer surgery - Prevention and management. *Oral Oncology*, 46(6), 433–435. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.013>
- Khan A. (2010). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *British Medical Association*. Retrieved from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ijd/2014/471035.pdf>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Kolokythas, A. (2010). Long-Term Surgical Complications in the Oral Cancer Patient: A

- Comprehensive Review. Part I. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 1(3), 1–10. <https://doi.org/10.5037/jomr.2010.1301>
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., McGuire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D. E., Raber-Durlacher, J. E., Sonis, S. T., Elad, S., Al-Dasooqi, N., Brennan, M., Gibson, R., Fulton, J., Hewson, I., Jensen, S. B., ... Zadik, Y. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Lalla, R. V., Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D. J., Martof, A., Nicolatou-Galitis, O., Patton, L. L., Elting, L. S., Spijker-vet, F. K., Brennan, M. T., & Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(8), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>
- Lam, D. K., Sándor, G. K. B., Holmes, H. I., Evans, A. W., & Clokie, C. M. L. (2007). A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(5), 417–422.
- Levi, L. E., & Lalla, R. V. (2018). Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.009>
- Logan, R. M., Al-Azri, A. R., Bossi, P., Stringer, A. M., Joy, J. K., Soga, Y., Ranna, V., Vaddi, A., Raber-Durlacher, J. E., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., & Elad, S. (2020). Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2485–2498. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05170-9>
- McGuire, D. B., Fulton, J. S., Park, J., Brown, C. G., Correa, M. E. P., Eilers, J., Elad, S., Gibson, F., Oberle-Edwards, L. K., Bowen, J., & Lalla, R. V. (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients.

- Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3165–3177. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1942-0>
- Mercadante, V., Al Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., & Fedele, S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 66, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>
- Meurman, J. H., & Grönroos, L. (2010). Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncology*, 46(6), 464–467. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.025>
- Mosel, D. D., Bauer, R. L., Lynch, D. P., & Hwang, S. T. (2011). Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Diseases*, 17(6), 550–559. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x>
- National Cancer Institute. (2015). Types of cancer treatment. Web site, Acedido em Junho 15, 2020, em <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
- Paiva, M. D. E. B., Moraes, J. J. D. C., Biase, R. D. C. C. G. De, Batista, O. D. M., & Honorato, M. C. T. D. M. (2007). Estudo retrospectivo das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica em pacientes do Hospital Napoleão Laureano - PB. *Odontologia. Clín.-Científ*, 6(1), 51–55.
- Palmela, P. (2010). Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos. In *Sociedade Portuguesa de Pneumologia*. www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF33.pdf
- Petrovic, I., Rosen, E. B., Matros, E., Huryn, M., Shah, J. P., Dental, M., Service, D., Sloan, M., Cancer, K., Sloan, M., Cancer, K., Service, S., Sloan, M., Cancer, K., Service, N., Sloan, M., & Cancer, K. (2019). *HHS Public Access*. 117(8), 1729–1735. <https://doi.org/10.1002/jso.25075>
- Pinna, R., Campus, G., Cumbo, E., Mura, I., & Milia, E. (2015). Xerostomia induced by radiotherapy: An overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 171–188. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S70652>

- Pouloupoulos, A., Papadopoulos, P., & Andreadis, D. (2017). Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *Stomatological Disease and Science*, 1(2), 35–49. <https://doi.org/10.20517/2573-0002.2017.03>
- Raber-Durlacher, J. E., Epstein, J. B., Raber, J., Van Dissel, J. T., Van Winkelhoff, A. J., Guiot, H. F. L., & Van der Velden, U. (2002). Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 10(6), 466–473. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0346-3>
- Rapidis, A. D., Dijkstra, P. U., Roodenburg, J. L. N., Rodrigo, J. P., Rinaldo, A., Strojan, P., Takes, R. P., & Ferlito, A. (2015). Trismus in patients with head and neck cancer: Etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clinical Otolaryngology*, 40(6), 516–526. <https://doi.org/10.1111/coa.12488>
- Regezi, J. A., Sciubba, J., & Jordan, R. C. (2018). *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. 7th Edition. St Louis: Elsevier.
- Ruggiero, S., Gralow, J., Marx, R. E., Hoff, A. O., Schubert, M. M., Huryn, J. M., Toth, B., Damato, K., & Valero, V. (2006). Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 2(1), 7–14. <https://doi.org/10.1200/jop.2006.2.1.7>
- Salvador, P., Azusano, C., Wang, L., & Howell, D. (2012). A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(1), 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.012>
- Saunders, D. P., Epstein, J. B., Elad, S., Allemanno, J., Bossi, P., Van De Wetering, M. D., Rao, N. G., Potting, C., Cheng, K. K., Freidank, A., Brennan, M. T., Bowen, J., Dennis, K., & Lalla, R. V. (2013). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3191–3207. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1871-y>
- Schmidt, S. A. J., Mor, A., Schönheyder, H. C., Sørensen, H. T., Dekkers, O. M., & Cronin-Fenton, D. (2017). Herpes zoster as a marker of occult cancer: A systematic

- review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 74(3), 215–235. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.005>
- Schuurhuis, J. M., Span, L. F. R., Stokman, M. A., Van Winkelhoff, A. J., Vissink, A., & Spijkervet, F. K. L. (2016). Effect of leaving chronic oral foci untreated on infectious complications during intensive chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 114(9), 972–978. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.60>
- Shaw, M. J., Kumar, N. D. K., Duggal, M., Fiske, J., Lewis, D. A., Kinsella, T., & Nisbet, T. (2000). Oral management of patients following oncology treatment: Literature review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(5), 519–524. <https://doi.org/10.1054/bjom.2000.0468>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
- Strojan, P., Hutcheson, K. A., Eisbruch, A., Beitler, J. J., Langendijk, J. A., Lee, A., Corry, J., Mendenhall, W. M., Smee, R., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2017). Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer treatment reviews*, 59, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003>
- Szyszkowska, A., Puławska, M., Lewicka, M., Koper, J., & Malicka, M. (2011). Dental care of patients undergoing chemo- and radiotherapy. *Współczesna Onkologia*, 15(2), 102–106. <https://doi.org/10.5114/wo.2011.21814>
- The Royal College of Surgeons of England. (2018). The oral management of oncology patients requiring radiotherapy, chemotherapy and/or bone marrow requiring radiotherapy, chemotherapy and/or bone marrow transplantat. *British Society for Disability and Oral Health*, 3–82.
- Villa, A., & Akintoye, S. O. (2018). Dental Management of Patients Who Have

Undergone Oral Cancer Therapy. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 131–142.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.010>

Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Baddour, L. M., Levison, M., Bolger, A., Cabell, C. H., Takahashi, M., Baltimore, R. S., Newburger, J. W., Strom, B. L., Tani, L. Y., Gerber, M., Bonow, R. O., Pallasch, T., Shulman, S. T., Rowley, A. H., Burns, J. C., Durack, D. T. (2007). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation*, 116(15), 1736–1754.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>

Wong, H. M. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*. Retrieved from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910370/pdf/TSWJ2014581795.pdf>